UNIVERSITÉ PARIS VII
FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER BICHAT

Année 1975 N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Yves MOHY
Interne des Hôpitaux
Psychiatriques de la Seine
né le 13.7.48 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le : 19

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE D'UN NOUVEAU NEUROLEPTIQUE RETARD, LE DÉCANOATE DE FLUPHÉNAZINE A PROPOS DE 31 OBSERVATIONS

Président : M. CAMBIER, Professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548126_0037

UNIVERSITÉ PARIS VII
FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER BICHAT

Année 1975 N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Yves MOHY

Interne des Hôpitaux
Psychiatriques de la Seine

né le 13.7.48 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le : 19

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE D'UN NOUVEAU NEUROLEPTIQUE RETARD, LE DÉCANOATE DE FLUPHÉNAZINE A PROPOS DE 31 OBSERVATIONS

Président : M. CAMBIER, Professeur

A mes parents

A mes amis

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Docteur Abel LAFFITE

Docteur Raymond DUPUY

Professeur Jean-Louis LORTAT-JACOB

Professeur Jean CAMBIER

Docteur Jean-Pierre GUILLAUMIN

Au regretté Professeur Agrégé Roland BOUCHARD

Docteur Georges DAUMEZON

Docteur Gilbert SARFATI

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur Jean CAMBIER

Professeur de Clinique Neurologique à la Faculté de Médecine XAVIER BICHAT

Médecin des Hopitaux de PARIS

Nous avons eu au cours de nos études, le grand privilège de bénéficier de votre enseignement. Tout en restant notre Maître, vous êtes aujourd'hui notre Président de Thèse.

Nous vous assurons ici de notre admiration et de notre respectueuse gratitude.

A notre Maître,

Monsieur le Docteur Jacques PUECH

Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de PARIS

Médecin des Hopitaux Psychiatriques

Médecin-Chef du Service FITZ-JAMES II à l'Hopital Psychiatrique Interdépartemental de Clermont de l'Oise

C'est à vous que nous devons toute notre initiation à la pathologie et à la thérapeutique psychiatriques.
Vous nous avez prodigué depuis le début, avec la plus grande bienveillance, les conseils indispensables.
Vous nous avez donné la possibilité de réaliser ce travail dans votre Service et avez largement contribué à ses implications quotidiennes.
Puissiez-vous trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance, de notre admiration et de notre fidélité.

Aux Docteurs Huguette et Max L. GALY

qui depuis si longtemps, nous aident de leurs précieux conseils et de leurs chaleureux encouragements,

Au Docteur Louis SOUFRON

qui, le premier nous a permis d'appréhender la Médecine Générale et de bénéficier des richesses de son enseignement,

en témoignage de gratitude et d'amitié.

Au personnel du Service FITZ-JAMES II à CLERMONT

A mes camarades d'Internat

A Monsieur P. ARDOINT

A Mademoiselle DELECOEUILLERIE

A Monsieur Michel STEINER

A Mademoiselle F. de KETELE

A Mademoiselle Anne REYNAUD

Dont l'aide constante nous a permis de réaliser ce travail. Qu'ils trouvent ici l'expression de nos sincères remerciements.

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UN NOUVEAU NEUROLEPTIQUE RETARD, LE DECANOATE DE FLUPHENAZINE

à propos de 31 OBSERVATIONS

S O M M A I R E

INTRODUCTION

Chapitre I
La Fluphénazine

Chapitre II
Le Décanoate de Fluphénazine

Chapitre III
Méthodologie expérimentale

Chapitre IV
Les observations

Chapitre V
Analyse des résultats

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

On sait quels progrès considérables ont été apportés par les neuroleptiques dans le traitement des psychoses chroniques. Dans les cas les plus heureux, c'est une réduction complète du processus psychopathologique qui est observée à la suite de l'administration d'un ou plusieurs psychotropes. Dans les cas moyens, qui sont les plus nombreux, le processus psychotique est mis en veilleuse, le travail délirant diminue, la richesse des productions imaginaires se tarit pour s'estomper peu à peu. Souvent dans ces cas, l'amélioration est telle qu'un retour à une existence sociale et familiale normale devient possible à condition que les ponts n'aient pas été coupés avec l'extérieur à la suite d'une trop longue rupture. Dans quelques cas malheureux enfin, la psychose continue à évoluer malgré la prescription des neuroleptiques, leur renouvellement quantitatif et qualitatif, quoiqu'on puisse faire.

Ce sont les schizophrénies et les délires chroniques qui ont été les troubles mentaux les plus spectaculairement transformés par la chimiothérapie. Cependant, pour être efficace cette dernière doit être appliquée avec certaines règles posologiques assez précises et surtout, poursuivie pendant trés longtemps. En ce qui concerne les psychoses périodiques les neuroleptiques sont trés efficaces pendant l'accès évolutif mais il n'est pas certain que la poursuite de leur administration constitue une garantie réelle, vis-à-vis de la survenue d'éventuelles rechutes. Il est d'usage de poursuivre cependant leur administration dans l'intervalle des accès, mais jusqu'à maintenant, la valeur protectrice et préventive d'une chimiothérapie n'a guère été mise en évidence de façon formelle que pour le Lithium.

La situation est tout à fait différente pour les psychoses fonctionnelles chroniques. Ici, dans la plupart des cas, pour ne pas dire de façon constante, la suspension du traitement aboutit tôt ou tard mais souvent dans des délais assez brefs à une reprise de l'activité pathologique qui n'apparaît donc que simplement suspendue par le médicament. Or, la prise d'un médicament neuroleptique pendant une période

indéterminée peut entraîner des inconvénients de gravité variable mais qui sont rarement absents. Sans évoquer ici les grandes réactions secondaires de type neurologique ou végétatif, disons que la poursuite des neuroleptiques s'accompagne de façon habituelle de passivité, de ralentissement psychomoteur, de malaises subjectifs à tonalité désagréable, bref, de réactions orientées le plus souvent dans le sens d'une diminution des possibilités psychologiques ou physiques du sujet. D'autre part, même sans aucun des inconvénients précités, la poursuite indéfinie d'un traitement peut être vécue d'une façon défavorable par le préjugé de défaillance ou d'infirmité qui s'y rattache.

C'est pourquoi, dans un grand nombre de cas, les malades sortis de l'hôpital, après avoir pendant un certain temps suivi les recommandations de leur médecin et continué leur thérapeutique, diminuent, modifient ou même abandonnent leur traitement, ce qui, comme nous l'avons vu, aboutit à des conséquences défavorables. C'est en raison de cette situation, tenant d'une part au médicament dont l'action n'est que suspensive, et d'autre part au sujet dont les dispositions de persévérance et de compréhension ne sont pas toujours excellentes, que les médicaments retard ont fait naître un grand espoir dans le traitement des troubles mentaux chroniques. Des résultats trés convaincants ont été établis avec la Fluphénazine retard. Nous nous proposons dans ce travail, de poursuivre la recherche sur le plan clinique avec un nouveau dérivé retard de la Fluphénazine : le Modécate dont nous verrons plus loin les particularités.

D'un autre côté, le problème de base de l'utilisation des neuroleptiques retard est sans nul doute représenté par le seuil d'activité de ces produits sur un plan posologique, eu égard aux faibles quantités de produits retard administrés relativement à celles habituellement prises par voie orale. En effet, dans l'administration moyenne effectuée tous les quinze ou vingt et un jours, on injecte la même quantité pondérale de produit que celle qui est habituellement donnée quotidiennement ; la dose de produit apparaît ainsi comme en moyenne quinze fois moins élevée que dans le cas des neuroleptiques oraux. La permanence des résultats cliniques favorables avec l'utilisation par le véhicule retard d'une posologie quinze fois inférieure à celle donnée oralement, nous impose nécessairement une réflexion sur ce sujet à travers le rappel de toutes les tentatives expérimentales qui ont été faites pour rendre compte des modalités de l'activité différée du médicament.

C H A P I T R E I

FLUPHENAZINE

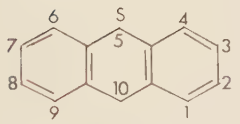
LA FLUPHENAZINE

Synthétisée aux U.S.A. où les premiers essais cliniques furent effectués en 1959 par DARLING, la Fluphénazine a fait l'objet de nombreux travaux en France depuis 1961. Nous nous bornerons donc à un bref rappel de ses caractéristiques chimiques, physiques et pharmacologiques.

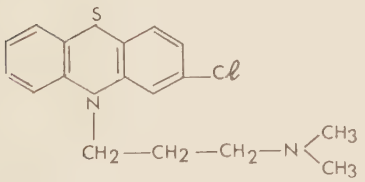
A - Propriétés chimiques

La Fluphénazine est une phénothiazine pipérazinée dont l'originalité vient de l'apport d'un radical trifluoro-méthyle. La préparation utilisée en clinique est :

le dichlorhydrate de (Hydroxy-2éthyl) - 4 pipérazinyl - 3 propyl - IO trifluoro-méthyl - 2 phénothiazine

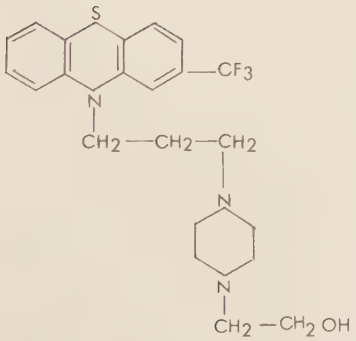


NOYAU PHENOTHIAZINE



CHLORPROMAZINE (Largactil)

(dimethylamino-3-propyl)-IO chloro-2 phénothiazine



FLUPHENAZINE (Moditen)

(hydroxy-2-éthyl)-4 pipérazinyl -3 propyl -IO trifluoro-méthyl -2 phénothiazine

B - Propriétés physiques

La Fluphénazine se présente sous forme d'une poudre blanche, cristalline, inodore, à goût d'éther, hydrosoluble. Son point de fusion se situe entre 238°5 et 239°5. Elle est très sensible à la lumière, ce qui nécessite sa conservation à l'obscurité.

C - Propriétés pharmacologiques

Prescrite à faible dose, elle a été au début considérée comme un tranquillisant. A des posologies plus importantes, elle est classée parmi les neuroleptiques, en raison de sa réponse aux cinq critères de définition d'un neuroleptique de Delay et Deniker :

1 - action sédative sans action hypnotique
2 - effet sédatif franc sur l'agitation psychomotrice
3 - action anti-psychotique entraînant la rémission des phénomènes délirants et/ou hallucinatoires
4 - apparition de signes neurologiques de type extra-pyramidaux en cas de surcharge
5 - action sous corticale élective

Dans la classification de Lambert et Revol, elle appartient au groupe des neuroleptiques incisifs, placée à droite entre la prochlorpémazine (Tementil) et la thiopropérazine (Majeptil).

1°/ - Etude toxicologique

La détermination de la toxicité aigüe a été faite par voie intrapéritonéale chez la souris. La DL 50 est voisine de 90 mg/kg. On a observé avec des doses de l'ordre de 0,20 mg/kg des troubles du comportement constants ce qui indique que le produit a des propriétés pharmacologiques à des doses 450 fois moindres que la DL 50.

La toxicité chronique a été étudiée chez le rat par voie digestive. Une administration journalière de 2 mg/kg pendant six mois ne provoque que des modifications transitoires du comportement et du pelage mais jamais de mortalité. A 4 mg/kg on obtient chez le chien et le chat, une diminution de l'activité motrice, un vieillissement précoce, et un arrêt de la courbe de poids, phénomènes réversibles après l'arrêt du traitement. L'hémogramme, les données des examens microscopiques de divers organes ne subissent aucune modification significative.

2°/ - Etude pharmacodynamique et psychopharmacologique

D'après le rapport du Professeur J. Mercier en 1961 :

a) - l'action neuroplégique

La Fluphénazine diminue l'activité motrice spontanée de la souris et du rat ; elle exerce une action catatonisante, rend les animaux indifférents à des stimulus conditionnés, supprime leurs réactions émotives, potentialise l'activité des hypnotiques et des analgésiques, (Mébubarbital, Morphine).

b) - l'action tranquillisante

La Fluphénazine influence peu l'hyperactivité psychomotrice et les troubles du comportement provoqués par la morphine chez le rat, (folie morphinique). Chez la souris par contre, l'action tranquillisante est importante, à des doses vingt fois plus faibles que la dose catatonique. L'activité antagoniste de la Fluphénazine sur l'action excitomotrice de l'amphétamine chez le rat est puissante.

c) - les modifications cardio-vasculaires et respiratoires chez le chien

La Fluphénazine est modérément tachycardisante et n'exerce une action hypotensive manifeste et durable qu'à doses assez fortes. L'effet dépresseur respiratoire peu important se traduit par une augmentation de la fréquence en phase hypotensive. Elle est peu adrénolytique, faiblement sympatholytique et vagolytique. La Fluphénazine est dépourvue de propriétés ganglioplégiques.

d) - l'action sur les activités électroencéphalographiques spontanées et les excitabilités réticulaires et corticales

L'action de la Fluphénazine sur l'activité électroencéphalographique se traduit par la synchronisation de l'électrogénèse corticale par dépression du système activateur réticulaire. La Fluphénazine ne diminue pas l'excitabilité corticale et n'exerce pas d'action anticonvulsivante.

e) - l'action protectrice vis-à-vis des vomissements provoqués par l'apomorphine chez le chien

L'action antiémétique de la Fluphénazine est puissante. A la dose trés faible de 0,005 mg/kg le nombre de vomissements est réduit de 50%.

D - Indications - Posologie - Modes d'administration

La Fluphénazine peut être considérée comme un neuroleptique à large spectre, puisqu'elle exerce selon les doses employées une action tranquillisante (jusqu'à 20 mg), une action sédative anti-dépressive (de 20 à 250 mg) et une action antipsychotique incisive (de 250 à 300 mg), mais elle est particulièrement active dans les psychoses chroniques (électivement les schizophrénies) et les états pré-psychotiques. Commercialisée en France sous le nom de Moditen le dichlorhydrate de Fluphénazine peut être administré par voie

orale (comprimés et solutions) et par voie parentérale en injection intra-musculaire.

E - Les effets secondaires

Critères d'activité, au même titre que les effets primaires (action sur l'agitation et action réductrice des troubles mentaux), les effets secondaires de la Fluphénazine sont les mêmes que ceux observés avec les autres neuroleptiques.

I°/ - Effets neurologiques et neuro-végétatifs

a) - Le syndrome akinétique, se traduit par une réduction de la mimique, une lenteur de la parole, une marche guindée avec une diminution du balancement des bras. A l'extrême, et cela n'arrive que trés rarement il y a perte totale d'initiative, désintérêt, aboulie contrastant avec l'action désinhibitrice habituelle de la Fluphénazine.

Le syndrome akinétique est une manifestation précoce et fréquente, bien qu'il paraisse moins important que celui déterminé par certains autres neuroleptiques.

b) - Le syndrome akinéto-hypertonique ou syndrome parkinsonien est caractérisé par une hypertonie d'intensité variable qui accompagne l'akinésie, il s'y ajoute tremblements, démarche à petits pas, roue dentée. Ce syndrome est extrêmement fréquent.

c) - Le syndrome dyskinéto-hypertonique se voit fréquemment. Il s'agira de dysarthries assez légères, de mouvements de mâchonnements ou de succion, de dyskinésies pharyngées avec gêne de la déglutition, de contractures des muscles du cou ou des masséters. Les dyskinésies provoquées par la Fluphénazine sont d'intensité moyenne et facilement réductibles.

d) - Le tremblement provoqué par la Fluphénazine n'est pas un tremblement parkinsonien de repos, isolé et typique, mais un tremblement mixte, de repos et d'action, difficilement corrigible.

e) - Le syndrome paresthéso-parakinétique est fait de paresthésies, de fourmillemnts, de courbatures, de sensations de tremblement intérieur, d'impatiences, d'akathisies. Ces troubles peuvent s'accompagner d'anxiété et d'insomnie, ils apparaissent généralement à doses faibles et moyennes et disparaissent avec l'augmentation des doses ainsi qu'après adjonction de correcteurs.

f) - Les dyskinésies aigües sont parfois impressionnantes aussi bien pour le malade que pour son entourage familial. Elles sont d'autant plus angoissantes qu'elles peuvent durer plusieurs heures. Observées dans la région bucco-faciale elles se manifestent par des mouvements d'ouverture de la bouche, déduction de la mâchoire, trismus d'intensité variable, protrusion ou rotation de la langue, mâchonnements, succion, grimacement unilatéral. Ces troubles cèdent à l'administration orale ou parentérale si nécessaire des correcteurs.

2°/ - Troubles neuro-végétatifs

a) - Les troubles visuels sous forme de troubles de l'accomodation sont fréquents, mais sans gravité et de régression facile.

b) - D'autres troubles neuro-végétatifs peuvent s'observer tels que oedèmes et bouffissure du visage et des membres, sècheresse de la bouche ou hypersialorrhée. Les troubles du rythme respiratoire sont exceptionnels, les dysrégulations thermiques absentes, sauf dans les rares cas d'hyperthermie maligne.

3°/ - Troubles psychiques

Il s'agit de troubles objectifs ou subjectifs divers. Le syndrome de passivité avec asthénie est fréquent mais transitoire. Les troubles du sommeil se voient sous forme de somnolence ou d'insomnie. Les états confusionnels avec ou sans onirisme sont rares. Les troubles de l'humeur et tout particulièrement les états dépressifs signalés sous traitement à la Fluphénazine réagissent favorablement à l'association de thymoanaleptique.

4°/ - Troubles cardio-vasculaires

La Fluphénazine entraîne parfois une légère baisse tensionnelle mais n'occasionne que rarement de lipothymie. L'accélération du pouls assez habituelle avec les neuroleptiques reste discrète.

5°/ - Troubles digestifs

Il s'agit le plus souvent de sècheresse de la bouche ou d'hypersialorrhée. Nausées et vomissements sont rares, stomatites et glossites exceptionnelles. La constipation qui peut s'installer dès le début du traitement mérite une surveillance particulière devant le risque d'occlusion par atonie intestinale.

6°/ - Troubles métaboliques et endocriniens

Comme avec tout traitement neuroleptique, les aménorrhées sont fréquentes avec la Fluphénazine, la diminution de la libido constante. Par contre, les prises de poids sont exceptionnelles, les amaigrissements signalés ne dépassent pas quelques kilos.

7°/ - Troubles cutanés

Les fortes doses de Fluphénazine provoquent une photosensibilité particulière pouvant conduire à des oedèmes solaires des parties découvertes avec parfois une atteinte générale : température, céphalées, asthénie. La connaissance de ce phénomène conduit à sa prévention logique et facile. Des opacités cristalliennes ou du segment antérieur de l'oeil furent signalées. Elles n'entraînent ni troubles de la vision, ni baisse de l'acuité visuelle et régressent avec la diminution du traitement.

CONCLUSION : Nous avons brièvement rappelé les effets primaires et secondaires qui apparaissent au cours du traitement par la Fluphénazine. Les effets secondaires sont observés globalement aussi bien avec le chlorhydrate sous forme orale qu'avec les sels retard injectables. Nous signalerons plus loin les effets secondaires propres au Décanoate en notant tout de suite qu'ils sont sensiblement moins importants quantitativement que ceux observés avec l'Oenanthate, sel qui entraîne des effets secondaires notablement plus marqués que la Fluphénazine base.

C H A P I T R E II

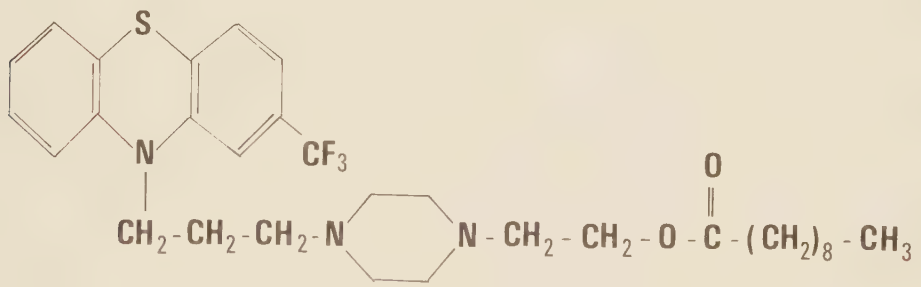
DECANOATE DE FLUPHENAZINE

LE DECANOATE DE FLUPHENAZINE

Dès 1962 furent effectués qux Etats Unis les premiers travaux relatifs aux dérivés retard de la Fluphénazine avec l'apparition de l'Oenanthate de Fluphénazine commercialisé en France depuis 1968, sous le nom de Moditen Retard. Le Décanoate de Fluphénazine a été introduit sur le marché en 1971 sous le nom de Modécate. Il semble apporter un progrès par rapport au précédent en raison de l'abaissement des posologies, de l'espacement des injections et de l'importance moindre de ses effets secondaires.

A - Propriétés chimiques

Le Décanoate de Fluphénazine est le produit de l'estérification de la Fluphénazine base par l'acide décanoïque, ce dernier se fixant sur l'hydroxyle libre de la chaîne pipérazinée.



Les différences existant entre les formules chimiques des deux sels de la Fluphénazine, résident dans l'apport de trois radicaux OH sur la chaîne latérale du Décanoate ainsi que sur la parité du nombre de ses atomes de carbone alors que l'acide Oénanthique en possède un nombre impair, ce qui expliquerait une différence de métabolisme des deux produits retard.

B - Propriétés physiques

Le Décanoate comme l'Oenanthate est utilisé en solution huileuse diluée dans l'huile de sésame. Cette solution est très diffusible, de faible viscosité, plus fluide que celle obtenue avec l'Oenanthate, ce qui explique une meilleure tolérance locale.

C - Propriétés pharmacologiques

Ces propriétés ont été étudiées par le Professeur Boissier et publiées en 1968. Les résultats de ces expérimentations sont rappelés ci-dessous.

1°/ - Etude toxicologique

Chez la souris, les doses de IO à 25 mg/kg entrainent peu de modifications du comportement. Une catalepsie est observée chez 50% des animaux pour des doses de 50 mg/kg, mais on constate une amélioration le troisième jour. A partir de 400 mg/kg la consommation de nourriture diminue fortement, la mort survient au 7ème jour. Cette épreuve de toxicité illustre l'étalement dans le temps de la libération des principes actifs et prouve donc l'effet retard. La DL 50 est de 5IO mg/kg. Ainsi la toxicité aigüe du Décanoate est moins importante que celle du chlorhydrate de fluphénazine (DL 50 de 90 mg/kg).

En ce qui concerne la toxicité chronique, l'administration de doses massives prolongées et répétées à raison d'une injection par semaine chez le rat et le chien n'entraine aucun signe d'intolérance locale ni aucun signe de toxicité générale décelés par des examens biochimiques et histologiques. Chez le rat à des doses de 50 mg/kg par semaine pendant quatorze semaines il n'y a eu aucune mortalité. Il en a été ainsi chez le chien à des doses de IO mg/kg par semaine pendant treize semaines.

2°/ - Etude psychopharmacologique

Les propriétés pharmacologiques du Décanoate ont été explorées par les différents tests utilisés habituellement pour mettre en évidence le caractère neuroleptqiue d'un produit.

a) - Les tests d'activité antipsychotique

. En tenant compte du fait qu'on ne peut parler de psychose chez l'animal, sont ceux qui fournissent chez l'animal des DL 50 en corrélation satisfaisante avec la posologie utile chez l'homme des différents neuroleptiques. Cette action est attestée par :

. La protection exercée vis-à-vis des vomissements provoqués par l'apomorphine chez le chien ou des mouvements stéréotypés de la sphère buccale provoqués par cette substance chez le rat.

. La protection exercée vis-à-vis de certains troubles induits par la déxamphétamine : mouvements stéréotypés chez le rat, toxicité de groupe chez la souris.

b) - Les tests d'activité sédative

. Diminution de l'activité motrice ou de la curiosité d'animaux normaux (objectivée à l'aide d'actographes, du test de la planche à trous, du test de l'évasion modifiée).

. Potentialisation de l'activité d'autres dépresseurs du système nerveux central, en particulier les hypnotiques, les anesthésiques généraux, les analgésiques.

. Diminution de l'agressivité spontanée de certains animaux

c) - Les tests de prévention des effets secondaires neurologiques

. Mise en évidence d'effets perturbateurs du système extra-pyramidal ; chez le rat un syndrome cataleptique survient dans un certain nombre de cas, mais il est labile, disparaissant entre le troisième et le cinquième jour après l'injection. On en rapproche la suppression des réflèxes conditionnés d'évitement en raison de la corrélation régulière avec la catalepsie.

d)- Les tests de prévention des effets secondaires végétatifs

. A des doses moyennes aucun effet végétatif n'a été retrouvé. Il est probable qu'à de très fortes posologies on retrouverait ces effets et en particulier les effets alpha-adrénolytiques, effets communs à tous les neuroleptiques.

On peut conclure de cette expérimentation que l'action neuroleptique recherchée peut être mise en évidence pendant trois semaines, que cette action prolongée est plus importante que celle obtenue avec l'Oenanthate et que la toxicité du Décanoate semble faible en raison de l'apparition des effets neuroleptiques pour des doses cinquante fois inférieures à la DL 50. Enfin les effets secondaires neuroleptiques et végétatifs restent modérés aux doses permettant d'obtenir une action anti-psychotique.

D - Problèmes particuliers du métabolisme des neuroleptiques retard

L'examen de la littérature internationale montre qu'il existe d'avantage de travaux publiés sur le métabolisme de l'Oenanthate de Fluphénazine que sur celui du Décanoate, sans doute en raison de la sortie plus récente de ce nouveau produit. Aussi nous envisagerons ci-dessous le métabolisme des deux sels retard en postulant que le métabolisme du Décanoate est proche de celui de l'Oenanthate et en mettant en lumière les différences objectivées par les travaux publiés à ce jour.

Les différents paramètres de l'étude d'une drogue administrée à l'homme sont : l'évolution du taux sanguin dans le temps, le site, le type et l'importance quantitative des transformations subies, les quantités éliminées dans le temps par les différentes portes de sortie ; en ce qui concerne un psychotrope, l'idéal serait de suivre l'évolution de la concentration cérébrale dans le temps, ce qui est impossible chez l'homme. Aussi, les résultats expérimentaux chez l'animal doivent-ils être pris comme base de départ d'interprétation, avec les réserves habituelles dans ce domaine.

. Les premières études utilisant des produits marqués au C 14 sont dues à Ebert et Hess chez le rat. Nous allons rappeler leurs modalités et leurs principales conclusions.

. Le dosage est effectué par mesure de la radioactivité de de divers échantillons après séparation et identification de fractions correspondant aux métabolites étudiées.

. En ce qui concerne le taux plasmatique, on enregistre pendant 48 heures des doses libérées trop faibles pour avoir des effets antipsychotiques, puis un pic d'imprégnation, puis un plateau suivi d'une décroissance trés lente. Mais il faut tenir compte dans l'interprétation de ces taux de plusieurs phénomènes : résorption à partir du lieu d'administration, transformation, fixation sur divers tissus, mode d'élimination.

. L'absence de cassure nette dans la courbe ne permet pas d'apprécier la durée d'action. Il faudrait savoir quelle est la concentration efficace. Par contre, lorsqu'on étudie plusieurs esters du même neuroleptique, l'étude comparée des courbes des taux sanguins permet de prévoir lequel des esters aura la durée la plus longue.

. Les neuroleptiques retard, esters d'acides aliphatiques, sont en grande partie hydrolisés "in situ" au point d'injection intra-musculaire et libèrent ainsi le neuroleptique base. Les solutions huileuses diminuent la vitesse d'hydrolyse par rapport aux solutions aqueuses. Surtout, plus l'acide gras est riche en atomes de carbones plus l'hydrolyse est lente. Si on se souvient que la chaîne latérale du Décanoate comporte 3 atomes de carbone de plus que celle de l'Oenanthate, on comprend que la durée moyenne d'action du Modécate soit supérieure à celle du Moditen-Retard. On a constaté que 24 heures après l'administration IM de Décanoate, on retrouve 81,5% du produit au point même d'injection.

. La fixation des produits marqués se fait, d'après les travaux de Ebert et Hess, électivement sur la carcasse (60% au jour 1, 8% au jour 21) puis sur les viscères : foie (1-2%) et poumons (1%). Paradoxalement, c'est dans le cerveau que que l'on a retrouvé le moins de radioactivité (0,2% de la dose). Il est à noter que ceci est vrai pour tous les neuroleptiques et que la dose de neuroleptique retard qui passe au niveau du cerveau est très supérieure à celle des neuroleptiques standards. De plus, ces travaux déjà anciens

ont été remis en question, particulièrement en ce qui concerne la fixation sur la carcasse.

. Mais un certain nombre d'études ont montré que de petites quantités de formes estérifiées, non hydrolysées, pouvaient passer dans la circulation générale et même dans le cerveau (chez l'animal). La présence au niveau cérébral de ces formes non estérifiées dont l'activité n'est peut être pas identique pourrait peut être expliquer certaines différences qualitatives entre le chlorhydrate de Fluphénazine et ses esters, oénanthique, ou décanoïque, observées en thérapeutique. Il est possible en effet, que ces esters dont les propriétés physicochimiques sont très différentes de celles du neuroleptique, accèdent à des niveaux différents et possèdent une affinité différente pour les récepteurs. Peut-être sont-ils hydrolysés seulement après le passage de certaines membranes cellulaires, ou même de membranes de certains organites intracellulaires.

. Les substances administrées ne sont éliminées que très lentement et, même après une longue période, il semble y avoir une fixation importante au niveau de certains tissus. Après administration d'Oenanthate par exemple, il a été constaté que son élimination ne dépassait guère 75% même après 110 jours : 2/3 environ sont éliminés par le tube digestif, 1/3 environ par l'urine et une faible quantité par l'air expiré. On peut donc supposer une accumulation au niveau de certains tissus. Il est notable que cette accumulation s'observe avec la plupart des neuroleptiques classiques. On peut par exemple mettre en évidence la chlorpromazine dans l'organisme un an après l'arrêt du traitement.

Au terme de ce rappel, nous constatons que nous ne disposons que d'éléments parcellaires et que le métabolisme retard, comme celui des neuroleptiques en général, reste encore trés imparfaitement connu.

Toutefois, ces aperçus permettent de distinguer les neuroleptiques retard entre eux.

1°/ - <u>La durée d'action prolongée</u>

On a vu que cela était dû, en partie à la faible vitesse d'hydrolyse au point d'injection qui constitue un véritable pellet d'implant. La longueur de sa chaîne latérale explique la supériorité du Décanoate sur l'Oenanthate dans ce domaine.

2°/ - <u>La différence de dose efficace entre le neuroleptique standard et sa forme retard</u>

Nous avons remarqué précédemment un fait capital : les expérimentations ont trouvé, au niveau du cerveau, une certaine quantité de produit retard non hydrolysé, c'est-à-dire une sbstance intégralement protégée par son estérification. On peut donc penser que la puissance du produit est considérablement augmentée. De plus, il est permis de supposer que ces esters ayant des propriétés physico-chimiques

différentes de celles du chlorhydrate de Fluphénazine, vont se fixer électivement sur des récepteurs différents de ceux touchés par le neuroleptique standard ; ceci pourrait expliquer la diminution des troubles extra-pyramidaux, les esters ne se fixant pas au niveau des zones responsables de ces troubles (zone réticulée, noyaux gris de la base). Enfin, l'hydrolyse intra-cérébrale met en jeu des réactions enzymatiques qui peuvent influencer les processus chimiques de dégradation des amines cérébrales ; ainsi le produit retard interviendrait de deux façons distinctes : par son produit d'hydrolyse qui est la Fluphénazine base et par le processus d'hydrolyse lui-même. De plus, on ignore le lieu d'hydrolyse exact : extra-cellulaire, intra-cellulaire, ou même dans certains organites intra-cellulaires ? Il semble qu'intervienne la parité du nombre de carbones de l'acide gras qui a servi à estérifier la Fluphénazine : les esters d'acide gras à nombre pair de carbones, donc le Décanoate, passeraient mieux à travers la membrane cellulaire que les esters d'acide gras à nombre impair de carbones, comme l'Oenanthate.

On peut aussi expliquer la différence de doses efficaces par l'hypothèse : la forme orale saturerait les récepteurs et entrainerait une élimination accrue de produit, alors que la dose unique de neuroleptique retard libèrerait la quantité suffisante et nécessaire de produit pour mettre en jeu les récepteurs.

3°/ - <u>La période de latence et les effets secondaires précoces</u>

Souvenons nous que l'hydrolyse des produits-retard nécéssite une chaîne de réactions enzymatiques complexes et que la dose efficace de produit n'est pas atteinte avant 48 heures, ce qui explique l'utilité de donner de la Fluphénazine per os pendant les deux premiers jours. On sait par ailleurs que les troubles extra-pyramidaux sont d'autant plus importants que l'imprégnation neuroleptique est faible ; ces troubles devront donc être corrigés les premiers jours après l'injection et les derniers jours avant la nouvelle injection. L'importance des syndromes extra-pyramidaux qui apparaissent vers le troisième jour est expliquée par le pic d'imprégnation observé après l'injection d'Oenanthate. Il n'en est pas de même pour le Décanoate, ester au nombre pair de carbones, fait qui changerait le lieu de l'hydrolyse. Ces explications n'ont rien de décisif, rappelons le,et on ne peut que se borner à observer la différence d'action extra-pyramidale des deux sels retard sans en connaître les mécanismes.

E - Revue des principaux résultats cliniques publiés

Les travaux cliniques publiés sur le Décanoate de Fluphénazine sont trés nombreux ; ils nous renseignent sur les modalités du traitement, les indications, les effets secondaires, les effets biologiques et électro-encéphalographiques du produit. Certaines de ces études sont plus particulièrement centrées sur l'influence du traitement au niveau du vécu du malade et de la relation soignant soigné.

En France, parmi les nombreuses publications, nous citerons celles de P. BORENSTEIN, G. CHARRIOT, Mme G. CHEDRU, J.M. DACHARY, R. GOT, L. FOUKS, E. PERIVIER, P.A. LAMBERT, R. PAGOT, J. RAINAUT et leurs équipes. Cette liste n'a rien d'exhaustif et on pourra trouver l'ensemble des études publiées jusqu'en 1974 dans le travail de M.O WILKIN et M. SALES, "Psychologie Médicale", 1974, tome 6, n°4, et dans l'importante bibliographie de l'article de P.A. LAMBERT et J. GUYOTAT : Neuroleptiques à action prolongée encyclopédie médico-chirurgicale (Paris) 37860 B40, 1972.

A la lumière de l'analyse des expérimentations précitées nous pouvons dégager des caractéristiques cliniques du produit :

a) - Modalités du traitement

Dans la plupart des cas, la Fluphénazine a été administrée sous forme orale avant l'injection du Décanoate pour tester la sensibilité du patient au neuroleptique. Parfois, on a substitué le Décanoate à l'Oenanthate qui était donné depuis plus ou moins longtemps.

Les doses utiles semblent être pour chaque injection de la moitié aux deux tiers de la dose orale quotidienne, posologie identique à celle de l'Oenanthate.

L'espacement des injections a été en moyenne de trois à quatre semaines soit une semaine de plus qu'avec l'Oenanthate.

Le plus souvent, le Décanoate de Fluphénazine a été utilisé seul sans association d'autres neuroleptiques.

L'injection se fait par voie intra-musculaire profonde. La tolérance locale est parfaite. La remarquable tolérance générale du produit a permis la plupart du temps, la diminution des correcteurs neurologiques et cardio-vasculaires. Si bon nombre d'auteurs ont donné systématiquement des anti-parkinsonien oraux, certains n'ont donné aucun correcteurs, ce qui a été bien supporté dans la plupart des cas. D'autres, ont associé aux anti-parkinsonien oraux, une injection de Ponalide le même jour que l'injection du Décanoate.

b) - Indications

A la différence de L'Oenanthate, dont les indications étaient les mêmes que celles du chlorhydrate, le Décanoate est reconnu par tous les auteurs, comme ayant, des indications préférentielles.

Le Décanoate est le traitement de choix des psychoses chroniques et des schizophrénies : on lui reconnait une action élective aussi bien sur le syndrome délirant que sur l'apragmatisme et l'autisme, tout en lui préférant l'Oénanthate dans les cas d'agitation importante car il est moins sédatif que ce dernier. De plus, les auteurs ont observés pour le Décanoate une action dépressive et anxiogène moindre que celle rencontrée avec les neuroleptiques incisifs habituels et avec l'Oenanthate.

L'excellente tolérance du produit, en particulier l'absence de l'effet dépresseur observé avec l'Oénanthate a permis d'élargir les indications, aux états mélancoliques et maniaques en cas d'échec des thymo-analeptiques, aux troubles du comportement et du caractère chez les déséquilibrés psychopathiques, les alcooliques et les oligophrènes.

c) - Les contre-indications

Ce sont celles de tous les neuroleptiques majeurs : maladie de Parkinson, sclérose en plaques, hémiplégie, glaucomes, porphyrie, myasthénie. Le traitement sera proscrit chez les vieillards au mauvais état général, les tarés et les malades organiques graves (lésions du système nerveux, cardiopathies sévères, syndromes hépatiques décompensés, insuffisance rénale importante). Les injections seront interrompues en cas d'élévation thermique.

d) - Les effets secondaires

Ils ont déjà été envisagés plus haut, en particulier leur caractère plus discret que ceux de l'Oenanthate. Nous rappellerons brièvement les remarques générales des expérimentateurs :

. La modestie de l'effet dépresseur précoce se bornant à l'apparition dix à quarante huit heures après l'injection d'une légère lassitude ou somnolence, phénomène dont il faudra tenir compte chez les conducteurs d'automobiles et les utilisateurs de machine ;

. Le peu d'intensité des troubles extra-pyramidaux ou excito-moteurs, fait important expliquant la meilleure acceptation du traitement par le malade.

e) - Effets biologiques

L'étude de P. BORENSTEIN ne révèle aucune modification significative des différentes constantes biologiques. Ceci est particulièrement intéressant en raison des variations importantes habituellement rencontrées avec les traitements neuroleptiques, portant sur différents paramètres biologiques : anémies, leucopénies, thrombopénies, inversions de formule, élévation des phosphatases alcalines, perturbations de la cytologie urinaire.

f) - Effets electro-encéphalographiques

C'est encore à l'équipe de P.BORENSTEIN que nous devons une publication à ce sujet. Contrairement au chlorhydrate qui fait apparaître sur l'EEG, un ralentissement du rythme de fond, une surchage lente thêta et même delta, une augmentation de la sensibilité à l'hyperpnée provoquée, le Décanoate ne modifie pas significativement l'EEG. Il a donc une action très faible sur l'électrogénèse.

g) - Contexte psychologique du traitement retard

Il a été abondamment analysé aussi bien à propos des neuroleptiques à action prolongée (N.A.P.) que du Décanoate lui-même. Nous citerons arbitrairement les travaux de ABRAHAM A., ACHALLE J.Y., BARTE H., DIGO R., ROPERT R., OSTAPTZEFF G., et Mme et leurs équipes.

Ces différents auteurs s'accordent à souligner le bénéfice des neuroleptiques retard à plusieurs niveaux :

. Au niveau de la relation soignant-soigné, la médication est mieux acceptée par le malade car plus sécurisante pour lui-même et son entourage, et aussi de la reconnaissance de la maladie par une sanction thérapeutique,

. Au niveau institutionnel du vécu des équipes soignantes, on observe deux attitudes : un refus de ces thérapeutiques qui dépossèdent l'infirmier d'une partie de son pouvoir contrastant avec leur adoption enthousiaste, en raison de la libération de l'infirmier qu'elles permettent, lui donnant la possibilité d'avoir un rôle relationnel différent du seul contact soignant-soigné existant à la faveur de la distribution triquotidienne des médicaments.

. Enfin, au niveau de l'évolution du système de soins psychiatriques, ces thérapeutiques sont un facteur d'aide à la mise en place de la politique de secteur extra-hospitalier à un moment où la tendance est à la forte diminution de l'hospitalisation au profit des soins à domicile et aux dispensaires de secteur.

C H A P I T R E III

METHODOLOGIE EXPERIMENTALE

I - LES MALADES DU GROUPE

NOMBRE

Notre étude a porté sur 31 malades d'un service hospitalier comportant un pavillon fermé d'hommes, deux pavillons libres de femmes, et un pavillon libre mixte.

AGE

Il s'agit dans tous les cas d'adultes, tous hospitalisés au début du traitement. Leur âge moyen se situe autour de 40 ans, avec une moyenne plus jeune chez les hommes (35 ans) et plus âgée chez les femmes (43 ans), l'éventail général allant de 20 à 62 ans ; remarquons que quatre sujets étaient âgés de plus de 50 ans.

SEXE

19 femmes et 12 hommes.

CATEGORIES NOSOGRAPHIQUES

. Délires chroniques non schizophréniques	:	3
. Groupe des schizophrénies	:	18
. Troubles du comportement et du caractère d'étiologie organique ou congénitale (arriération mentale, encéphalopathies)	:	10

DUREE ET MODALITES D'EVOLUTION

Dans ce groupe de malades, la grande majorité s'inscrit dans un contexte évolutif chronique dépassant 5 ans, sans amélioration suffisante pour avoir permis des séjours durables hors de l'Hôpital.

II - MODALITES DU TRAITEMENT

Les caractéristiques chimiques et pharmacologiques du Décanoate de Fluphénazine ont été décrites plus haut. Nous nous bornerons dans ce chapître à décrire la présentation, les modalités d'administration, c'est-à-dire la posologie, la fréquence des injections, la durée du traitement, et enfin, les médications associées.

1°) Présentation

Le Décanoate de Fluphénazine se présente sous trois formes d'ampoules injectables contenant respectivement 1 ml, 5 ml et 10 ml. Un ml de produit étant dosé à 25 mg, on dispose donc d'ampoules à 25, 125 et 250 mg.

2°) Posologie

Dans tous les cas, le produit n'a été injecté par voie intramusculaire qu'après une période d'au moins une semaine pendant laquelle la Fluphénazine était administrée sous forme orale afin de tester la sensibilité du malade au produit, et afin de déterminer la dose à injecter. Il a été convenu que cette dose retard serait égale à la dose quotidienne administrée per os au cours de l'essai préliminaire. Les doses ont varié de 100 à 250 mg avec un fort pourcentage compris entre 125 et 200 mg. Notons qu'il a été quelquefois indispensable de changer la posologie initiale dans le courant de l'expérimentation. De la même manière, l'intervalle a été parfois modifié dans le sens d'un rapprochement ou d'un éloignement des injections au cours de l'expérimentation, et cela en fonction de l'état clinique.

3°) Fréquence des injections

Les intervalles entre les injections ont été de 10 jours, 15 jours, 21 jours et 30 jours, la majorité se situant autour de la période de 15 jours.

4°) Médications associées

Les malades qui ont fait l'objet de la présente expérimentation appartiennent, nous l'avons vu, aux catégories nosographiques les plus graves et dans ce groupe, ils représentent des cas chez lesquels l'application des traitements chimiothérapiques n'a été jusque là qu'un échec ou un demi-succès. Nos conditions de départ sont donc ici doublement

péjoratives. Il est utile de les rappeler pour expliquer l'importance quantitative du traitement psychiatrique appliqué à ces malades, importance que le lecteur pourra apprécier à l'examen détaillé des observations. C'est en raison de ces conditions qu'il ne nous a pas paru possible de modifier de façon sensible la prescription des médicaments qui était donnés antérieurement à l'expérimentation. Tout changement important dans un équilibre thérapeutique qui permettait jusque là, dans un certain nombre de cas, une stabilisation de l'état mental, aurait pu mettre en cause les bénéfices de cette stabilisation. Il ne nous a pas semblé possible, sur un plan éthique, de risquer de tels bouleversements. Mais en dehors même de ces considérations éthiques, un changement trop important de la thérapeutique habituelle aurait entraîné sans aucun doute des modifications du tableau clinique telles que l'appréciation du nouveau traitement retard serait devenue beaucoup plus difficile, sinon impossible.

Nous nous sommes donc bornés à substituer chaque fois que ce neuroleptique était compris dans le traitement antérieur, la Fluphénazine orale au traitement retard ; dans cinq autres cas déjà traités antérieurement par Moditen Retard à la substitution de ce produit par le Décanoate de Fluphénazine. Dans tous les autres cas, le traitement associé donné antérieurement à l'expérimentation n'a pas été modifié, ou dans de faibles proportions.

Dans certains cas, la Fluphénazine orale a été substituée dans l'essai préliminaire à divers neuroleptiques dont :

. Chlorpromazine
. Lévomepromazine
. Sulpiride
. Halopéridol
. Propériclazine

Les correcteurs associés étaient, en ce qui concerne les correcteurs des syndromes neurologiques extra pyramidaux :

. Trihexyphénidyle
. Atrium
. Akinophyl
. Etybenzatropine à la demande
. Orphénadrine

En ce qui concerne les correcteurs cardio-vasculaires :

. Chlorhydrate d'Heptaminol
. Néosynéphrine

Dans de nombreux cas, des tranquillisants et hypnotiques courants étaient également associés au traitement, ainsi qu'un certain nombre de vaso-dilatateurs cérébraux.

CHAPITRE IV

LES OBSERVATIONS

OBSERVATION n° 1 C.... Régina 49 ans

Diagnostic :

Schizophrénie évoluant depuis 1954 avec ralentissement psychique, semi-mutisme, indifférence affective, inactivité. A bénéficié de l'insulinothérapie, pyréthothérapie soufrée, sismothérapie et chlorpromazine.

Traitement antérieur :

Moditen Retard : 6 ml tous les 15 jours
Ponalide : 2 comprimés
Artane 5 : 2 comprimés

Modalités du traitement par Modecate :

Le traitement par Modecate a été substitué au traitement par Moditen Retard qui était institué depuis 4 ans au rythme d'une injection de 6 ml tous les 15 jours.

Le Modecate a été administré à la même dose et selon le même intervalle.

Durée totale du traitement :

9 mois.

Traitements substitués :

Moditen Retard

Traitements associés :

Ponalide : 2 comprimés
Artane 5 : 2 comprimés

Evolution sous traitement et conclusions :

L'évolution sous traitement par Modecate n'a pas été accompagnée de changement notable. Même comportement. Activités ménagères. Au total, consolidation des avantages obtenus par le Moditen Retard. A noter qu'on a diminué la dose injectée de 6 à 5 ml au bout de 5 mois de traitement qui est à l'heure actuelle poursuivi.

Effet global :

+

Effets secondaires :

Néant.

OBSERVATION n° 2 C.... Micheline 48 ans

Diagnostic :

Arriération intellectuelle du niveau de la débilité légère. Présente par bouffée des troubles dysthymiques. Internée depuis Juillet 1944 pour troubles du comportement. Stabilisation sous l'influence de la chlorpromazine.

Traitement antérieur :

Nozinan	:	100 mg : 1 comprimé
Artane 5	:	2 comprimés
Atrium	:	5 comprimés
Disipal	:	1 comprimé
Heptamyl	:	2 comprimés
Moditen 100	:	4 comprimés puis diminution jusqu'à 2.

Modalités du traitement par Modecate :

Le traitement par Modecate a été substitué au Moditen oral qu'elle recevait depuis 2 ans, au rythme d'une injection tous les 15 jours de 10 ml.

Durée totale du traitement :

11 mois.

Traitements substitués :

Moditen oral : 200 mg tous les jours

Traitements associés :

Artane 5	:	2 comprimés
Atrium 100	:	5 comprimés
Nozinan 100	:	1 comprimé
Dizipal	:	1 comprimé
Heptamyl	:	1 comprimé

Evolution sous traitement et conclusions :

L'évolution sous traitement par Modecate ne s'est pas accompagnée d'une amélioration quelconque du comportement qui était stabilisé par le Moditen. Le seul bénéfice est la réduction des doses de neuroleptiques administrées et l'injection périodique.

Ce bilan a été effectué 11 mois après le début du traitement par Modecate ; l'administration de ce médicament est actuellement poursuivie chez cette malade.

Effet global :

+

Effets secondaires :

Tremblements ++

OBSERVATION n° 3 B.... Paulette 45 ans

Diagnostic :

Schizophrénie hébéphrénique évoluant depuis une vingtaine d'années. Apparition des premiers symptômes à la suite de traumatismes émotionnels en rapport avec un bombardement, internée à plusieurs reprises à l'Hôpital de MAYENNE. Traitée par cure insulinique et par sismothérapie, stabilisée à un niveau de guérison encore incomplet par l'administration continue de drogue neuroleptique. Présente encore par bouffée des troubles discordants avec variations dysthymiques, des productions délirantes à thème de persécution et d'influence à mécanisme hallucinatoire.

Traitement antérieur :

Dépamide	:	4 gélules par jour
Moditen 100	:	1 comprimé et demi par jour
Artane 5	:	2 comprimés
Tranxène 10	:	1 gélule le soir

Modalités du traitement par Modecate :

Le traitement par Modecate a été substitué au Moditen oral qui avait été instauré depuis 7 ans.

5 ml de Modecate ont été injectés tous les 15 jours pendant les 10 premières semaines ; ensuite, on administra la même quantité de Modecate toutes les 3 semaines pendant 2 mois ; dans une dernière période, l'injection de Modecate fut simplement uni-mensuelle pendant 9 mois.

Durée totale du traitement :

13 mois et demi.

Traitements substitués :

Moditen oral : 150 mg tous les jours.

Traitements associés :

Artane 5	: 2 comprimés
Dépamide	: 3 gélules
Mandrax	: 1 comprimé
Tranxène 10	: 1 gélule
G ovlane	: 1 comprimé pendant 21 jours

Evolution sous traitement et conclusions :

L'évolution sous traitement par Modecate peut être considérée comme très favorable avec amélioration du comportement, activités ménagères, travail à l'atelier et peut-être même légère amélioration des fonctions intellectuelles.

Il est à noter que l'espacement des intervalles d'injection a pu être obtenu assez rapidement avec le même bénéfice thérapeutique.

Ce bilan a été effectué 13 mois et demi après le début du traitement par Modecate.

L'administration de ce médicament est poursuivie chez cette malade.

Effet global :

++

Effets secondaires :

Néant.

OBSERVATION n° 4 P.... Yvonne 38 ans

Diagnostic :

Schizophrénie évoluant depuis 1956 sur un mode rémittent, traitée par insulinothérapie, sismothérapie, cure neuroleptique, Réserpine, Lévomépromazine, Fluphénazine. Stabilisation de l'état mental sans amélioration suffisante pour envisager une réadaptation extérieure. Persistance de signes discordants sur fond de légère excitation.

Traitement antérieur :

Moditen oral : 100 mg
Nozinan : 250 mg
Effortil : XX outtes

Modalités du traitement par Modecate :

Le traitement par Modecate a été institué après suppression du Moditen par voie orale. Le reste du traitement étant maintenu.

Le Modecate a été administré à raison d'une injection de 5 ml tous les 15 jours.

Durée totale du traitement :

11 mois.

Traitements substitués :

Moditen oral : 100 mg

Traitements associés :

Nozinan : 250 mg
Effortil : XX gouttes
Nembutal 100 : 1 comprimé
Gynovlane : 21 jours par mois

Evolution sous traitement et conclusions :

L'institution du traitement par Modecate ne s'est pas accompagnée d'une modification de l'équilibre antérieur. Les activités ont été poursuivies avec un comportement identique et un bon contact avec l'entourage.

Le résultat peut être considéré comme favorable en raison du maintien des avantages obtenus par le traitement antérieur avec une cure injectable tous les 15 jours. Notons que ce traitement est poursuivi à l'heure actuelle.

Effet global :

+ Aucun changement par rapport à l'état antérieur.

Effets secondaires :

Néant.

OBSERVATION n° 5 D.... Marie-Antoinette 46 ans

Diagnostic :

Schizophrénie hébéphréno-catatonique, actuellement stabilisée sous traitement, ayant débuté par un syndrome d'inhibition psychomotrice évoquant un état de confusion stuporeuse, avec mutisme complet, passivité. Comportement actuellement calme, docile, stéréotypé, notion de manifestation psychopathique au cours des derniers mois précédant l'hospitalisation à type d'impulsion clastique. Présente encore actuellement, de loin en loin des épisodes franchement catatoniques et mutiques.

Traitement antérieur :

Largactil 100	:	1 comprimé et demi
Théralène	:	XXX gouttes
Artane 5	:	2 comprimés
Moditen Retard	:	250 mg tous les 10 jours

Modalités du traitement par Modecate :

Le traitement par Modecate a été substitué au traitement par Moditen Retard qui avait été instauré depuis 4 ans.

10 ml de Modecate furent administrés tous les 15 jours pendant 10 mois.

Durée totale du traitement :

10 mois.

Traitements substitués :

Moditen Retard : 250 mg tous les 10 jours

Traitements associés :

Artane 5	:	2 comprimés
Théralène	:	XXX gouttes
Largactil 100	:	1 comprimé et demi

Evolution sous traitement et conclusions :

L'évolution sous traitement par Modecate peut être jugée comme très favorable ; cette patiente, en effet, présentait assez souvent, avec le traitement neuroleptique antérieur, des rechutes catatoniques avec mutisme, abandon des conduites élémentaires, durant environ une semaine mais évoluant favorablement sans remaniement du traitement.

Il est à noter que ces rechutes, depuis le début de l'expérimentation par Modecate furent observées, mais en moins

grand nombre, de bien plus courte durée par ailleurs, et sans les perturbations profondes observées antérieurement : on note dans ces périodes une pauciverbalisation, une réduction des activités, une attitude figée, sans que ces éléments nécessitent comme précédemment l'alitement de la malade.

Un autre élément favorable est à relever : l'allongement de l'intervalle entre deux injections, puisque l'on passe de 10 jours avec l'Oenanthate à 15 jours avec le Décanoate.

Ce bilan a été effectué 10 mois après le début du traitement par Modecate ; l'administration de ce médicament est actuellement poursuivie chez cette malade.

Effet global :

++ Effet très positif, compte-tenu de l'allongement des intervalles entre les injections et de la minimisation des rechutes catatoniques.

Effets secondaires :

Néant.

OBSERVATION n° 6 G.... Madeleine 62 ans

Diagnostic :

Schizophrénie d'évolution très ancienne. Nombreuses hospitalisations psychiatriques depuis 1954. Rehospitalisée à la suite de difficultés caractérielles, de troubles du comportement entraînant des disputes assez vives avec sa mère.

Troubles du contact, mais absence d'éléments délirants, hallucinatoires. Troubles psychomoteurs, parasitisme mimique, tics de clignements, mouvements stéréotypés des membres.

Traitement antérieur :

Moditen oral	:	100 mg
Nozinan	:	200 mg
Artane 5	:	3 comprimés

Modalités du traitement par Modecate :

Le traitement par Modecate a été institué après suppres-

sion du Moditen par voie orale. Le reste du traitement (neuroleptique et correcteur) étant maintenu.

Le Modecate a été donné à raison de 5 ml, soit 125 mg tous les 15 jours pendant les 4 premiers mois, puis toutes les 3 semaines ensuite.

Durée totale du traitement :

10 mois.

Traitements substitués :

Moditen oral : 100 mg

Traitements associés :

Nozinan : 200 mg
Artane 5 : 3 comprimés

Evolution sous traitement et conclusions :

L'institution du traitement par Modecate ne s'est accompagnée au début d'aucune modification de l'équilibre habituel. Par la suite, les observations quotidiennes et les examens répétés n'ont montré aucun progrès sur l'état antérieur pour cette malade qui était restée pendant le traitement assez indifférente, distante, passive, peu sociable. Ses traits de caractère étaient identiques à ceux notés sous le traitement antérieur.

Ce bilan a été effectué dix mois après le début du traitement par Modecate ; l'administration de ce médicament est poursuivie chez cette malade.

Effet global :

\+ Aucun changement par rapport à l'état antérieur.

Effets secondaires :

Néant.

OBSERVATION n° 7 G.... Claudine 46 ans

Diagnostic :

Troubles dysthymiques sur fond de débilité mentale. Hospitalisée dans le Service depuis 1965 à la suite de tentatives suicidaires. A présenté dès son entrée un accès mélancolique typique avec auto-accusation, crises de larmes. Depuis, présente de loin en loin des crises dépressives, et le comportement habituel exprime plutôt une excitation modérée : déambule dans la cour en chantant parfois à tue-tête.

Traitement antérieur :

Largactil : 300 mg
Nozinan : 100 mg

Modalités du traitement par Modecate :

Le traitement par Modecate a été institué après une phase de 15 jours pendant laquelle fut administré 200 mg de Moditen par voie orale sous forme de soluté en remplacement des neuroleptiques donnés antérieurement. Injection de 6 ml toutes les 3 semaines.

Durée totale du traitement :

9 mois.

Traitements substitués :

Largactil et Nozinan d'abord, puis Moditen oral.

Traitements associés :

Daonil en raison d'un diabète léger.

Evolution sous traitement et conclusions :

L'évolution sous traitement par le Modecate a été très favorable pendant les 9 mois de l'observation.

En dépit des modifications importantes apportées dans le traitement neuroleptique lors de la mise en route du traitement retard, l'équilibre thymique a été préservé chez cette malade fragile, et son comportement est resté sensiblement le même que celui qui était observé depuis un certain temps déjà, et elle s'est montrée serviable, assez active à différents travaux ménagers ; mais persistait un fond d'excitation modérée.

Ce résultat a été cependant classé dans le groupe des résultats très favorables en raison du maintien des avantages

obtenus par le traitement relatif à l'importance de la substitution effectuée, puisque on est passé de 300 mg de Largactil associé à 50 mg de Nozinan, à une dose de 150 mg de Modecate administré toutes les 3 semaines.

Notons qu'il ne fut jamais nécessaire au cours de ces 9 mois d'observation de raccourcir le délai des injections.

Notons également que cette malade a bénéficié, aux termes de ces 9 mois, d'une sortie par placement en maison de retraite, et que le traitement par Modecate a été prescrit à sa sortie aux mêmes quantités et aux mêmes rythmes que pendant son séjour.

Effet global :

++

Effets secondaires :

Néant.

OBSERVATION n° 8 L.... Henri 39 ans

Diagnostic :

Schizophrénie à forme démentielle d'évolution très ancienne. Interné il y a 10 ans dans le Service (février 1962) A son entrée, présentait un autisme, indifférence, parasitisme mimique, stéréotypies. Présentait surtout au début de son séjour une excitation motrice incohérente. Plus calme actuellement dans la journée. Persistance de manifestations d'excitation nocturne. A notre examen, attitude peu mobile, figée, pas de discours spontané. Répond facilement aux questions mais se montre incapable de donner des renseignements précis. Désorienté (ne sait pas depuis combien de temps il se trouve ici, nous dit que nous sommes aujourd'hui en décembre 1939). Réponses incohérentes et variables. Dit avoir été scolarisé jusqu'au Certificat d'Etudes. Capable d'écrire quelques mots sous dictée, par contre ne parvient pas à effectuer une opération arithmétique très simple.

Traitement antérieur :

Artane 5	:	3 comprimés
Nozinan	:	90 mg
Moditen soluté	:	195 mg

Modalités du traitement par Modecate :

Le Modecate a été substitué à partir du 1er décembre 1972 aux deux neuroleptiques donnés par voie orale (Nozinan et Moditen) qui ont été supprimés simultanément le jour même de la première injection de Modecate.

Ce dernier produit a été donné à la dose de 5 ml (soit 125 mg), administrée tous les 15 jours. Ce schéma n'a jamais été modifié au cours des 11 mois de l'observation.

Durée totale du traitement :

11 mois.

Traitements substitués :

Nozinan : 90 mg
Moditen : 195 mg

Traitements associés :

Artane 5 : 3 mg
Heptamyl : 2 comprimés
Séresta 50 : 2 comprimés

Evolution sous traitement et conclusions :

Le remplacement par le Modecate des neuroleptiques donnés par voie orale n'a été suivi d'aucun retentissement appréciable sur l'état mental et le comportement.

Pendant la phase initiale, où l'on aurait pu craindre une aggravation de la symptomatologie en raison des hautes doses de neuroleptiques qui ont été supprimés, l'état de ce malade est resté sans aucun changement. L'administration du Modecate n'a été suivie, d'autre part, d'aucune réaction secondaire particulière.

Dans les jours qui suivent les injections, on note un état de sub-confusion avec obnubilation, désorientation. Cet état survient souvent 48 heures après le jour de l'injection et disparaît en 24 heures.

Pendant les mois qui ont suivi, aucune modification appréciable n'a été notée chez ce malade. Monsieur L. déambule dans le pavillon, se couche fréquemment par terre, garde une présentation malpropre et négligée, s'alimente gloutonnement, ne se lave pas, cherche les bouts de cigarette ; ne manifeste aucune agressivité.

Ce bilan a été effectué 11 mois après le début du traitement par Modecate ; l'administration de ce médicament est actuellement poursuivie chez ce malade.

Effet global :

+

Effets secondaires :

Absence de réactions secondaires, en dehors de celles signalées plus haut.

OBSERVATION n° 9 D.... Gérard 45 ans

Diagnostic :

Schizophrénie à forme hébéphréno-catatonique. Evolution très ancienne. Malade admis en 1948 dans notre Etablissement mais avant son entrée, avait fait un séjour d'environ deux ans à l'Hôpital de VILLE-EVRARD. Présentation actuelle peu différente de celle décrite il y a 24 ans lors de son admission. Contact extrêmement difficile, faciès niais, parfois souriant, parfois grimaçant. Discours spontané presque absent ou réduit à quelques impulsions verbales stéréotypées. Absence, semble-t-il, de productions délirantes, vie autistique très pauvre. Détérioration certaine, mais fond antérieur de médiocrité intellectuelle probable. Indifférence profonde. Comportement un peu turbulent, mais surtout taquin, cherche à dérober les cigarettes, les friandises et mégots des autres pensionnaires, ce qui lui vaut assez souvent d'être morigéné. Aucune activité.

Traitement antérieur :

Tercian	:	150 mg
Akinophyl	:	3 comprimés
Moditen Retard	:	200 mg

Modalités du traitement par Modecate :

Une injection de Modecate (8 ml - 200 mg) tous les 15 jours depuis 6 mois et demi.

Durée totale du traitement :

6 mois et demi.

Traitements substitués :

Moditen Retard à la même dose (200 mg).

Traitements associés :

Akinophyl : 3 comprimés
Tercian : 150 mg

Evolution sous traitement et conclusions :

Le traitement ne semble avoir apporté aucune modification sensible dans l'état mental et le comportement de ce malade.

La présentation familière, discordante est, à la fin du traitement, celle qui était notée lors des examens préliminaires. L'autisme, le fond mental sont pauvres. Le champ d'intérêt est particulièrement réduit ; le malade ne tient aucun discours spontané ; pose des questions insolites et stéréotypées. Déambule sans but précis dans les locaux du pavillon. N'est capable d'aucune activité utile. Se tient et s'alimente malproprement.

Le traitement par Modecate est poursuivi.

Effet global :

+

Effets secondaires :

Néant.

OBSERVATION n° 10 P.... Zygmund 20 ans

Diagnostic :

Arriération intellectuelle du niveau de l'imbécillité, graves troubles du caractère et du comportement dans la vie quotidienne, agressivité, grossièretés, colères, bouffées d'excitation. A noter à notre examen une attitude très infantile de fuite, cherche à se dérober, refuse de s'asseoir, fait mine de monter sur la bibliothèque ; langage rudimentaire se limitant à quelques phrases, troubles articulatoires, conduites ludiques ; très instable, se promène à quatre pattes, taquine les autres.

Traitement antérieur :

Lévomépromazine : 250 mg
Artane 5 : 2 mg
Fluphénazine par voie orale : 100 mg
Disipal : 4 comprimés

Modalités du traitement par Modecate :

Le traitement par Modecate est installé chez ce malade en remplacement de la Fluphénazine donnée jusque là par voie orale. On administre tous les 15 jours par voie intra-musculaire la dose équivalente de Modecate de Fluphénazine (100 mg - 4 ml).

Durée totale du traitement :

6 mois.

Traitements substitués :

Fluphénazine par voie orale : 100 mg

Traitements associés :

Artane 5	:	2 comprimés par jour
Disipal	:	4 comprimés par jour
Lévomépromazine	:	250 mg

Evolution sous traitement et conclusions :

Au terme des 6 mois d'observation et de traitement expérimental, la présentation et l'état mental de Zygmund P. sont exactement superposables à ceux qui étaient notés lors du traitement précédent.

Ce malade présente des réactions émotionnelles très primitives, de craintivité infantile, se traduisant lors des tentatives d'examen par un comportement de fuite désordonnée (se blottit contre le mur, disparaît à quatre pattes sous un fauteuil). On note également une instabilité et une dispersion très puériles.

Le comportement quotidien ne semble pas non plus avoir subi de modifications. Ce malade se montre remuant, parfois excité et agressif ; il n'est capable d'activité que dans des limites très modestes.

A la suite du bilan actuel, le traitement par Modecate est poursuivi.

Effet global :

+

Effets secondaires :

Néant.

OBSERVATION n° 11 H.... Michel 48 ans

Diagnostic :

Evolution schizophrénique remontant à plusieurs dizaines d'années. Rentré à l'Hôpital en 1946 (avait alors 21 ans). Aurait passé son enfance en Normandie et ses parents se seraient fixés alors qu'il avait 14 ans à ARGENTEUIL. N'a eu ni frère, ni soeur. Aurait fait un apprentissage de 18 mois en électricité. Présentait lors de son entrée un état délirant de type paranoïde comme en témoignent les notes d'observation prises à ce moment ainsi qu'un cahier rédigé de la main du malade où, dans des rubriques courtes et numérotées, il a consigné quelques réflexions insolites et souvent hermétiques. A notre examen actuel, la productivité semble avoir été abrasée par les traitements, soit par une évolution démentielle de la psychose. Aujourd'hui, ne fait aucun discours spontané, ne donne que des réponses très courtes et sans relief. Se montre approbatif mais ambivalent et avant tout indifférent. Comportement calme et passif, mais souvent instable, négligé.

Traitement antérieur :

Moditen par voie orale : 200 mg

Modalités du traitement par Modecate :

Le traitement par Modecate a débuté le 15 avril, à la dose de 5 ml, au rythme d'une injection intra-musculaire tous les 15 jours.

Durée totale du traitement :

6 mois et demi.

Traitements substitués :

Moditen : 200 mg

Traitements associés :

Nozinan : CC gouttes
Haldol : XXXXV gouttes
Heptamyl : 2 comprimés

Evolution sous traitement et conclusions :

L'effet général du traitement a été positif.

Chez ce malade, la substitution orale par le Modecate a été suivie de progrès dans le domaine du comportement. Ces progrès se sont manifestés dans le comportement quotidien plus stable et le regain de l'intérêt, dans certaines acti-

vités (a fréquenté l'atelier d'ergothérapie) et dans la tenue vestimentaire moins négligée.

Cependant, il faut bien remarquer qu'aucun remaniement important de la structure psychotique n'a été observé en particulier persistent la passivité, le défaut d'initiative.

A la suite du bilan actuel, le traitement par Modecate est poursuivi.

Effet global :

Effet positif ++

Effets secondaires :

- Négatif ; cette constatation est d'autant plus remarquable qu'un correcteur, l'Artane, qui était administré jusque là, a été supprimé un mois après l'institution du Modecate.

OBSERVATION n° 12 R.... Albertine 47 ans

Diagnostic :

Etat schizophrénique, longue évolution des troubles. Malade placée à l'Hôpital Psychiatrique depuis 15 ans. Productions délirantes paranoïdes à thèmes fantastiques et absurdes. Contact bizarre. Fond de subexcitation psychique, impulsions épisodiques, activité réduite ; médiocrité intellectuelle.

Traitement antérieur :

Largactil solution	:	CL gouttes
Equanil 400	:	4 comprimés
Triliphan 16	:	2 comprimés
Artane 5	:	2 comprimés
Moditen 100	:	1 comprimé

Modalités du traitement par Modecate :

Le Modecate a été prescrit chez cette malade à la dose de 8 ml (200 mg) pour une injection tous les 15 jours pendant 4 mois. Puis une injection de 10 ml (250 mg). L'arrêt a été décidé avant une deuxième injection à cette dose.

Durée totale du traitement :

4 mois.

Traitements substitués :

Moditen 100 : 1 comprimé

Traitements associés :

Largactil solution	:	CL gouttes
Equanil 400	:	4 comprimés (arrêté après un mois et demi d'expérimentation)
Triliphan 16	:	2 comprimés
Artane 5	:	2 comprimés

Evolution sous traitement et conclusions :

L'administration du Modecate chez cette malade a été suivie d'effets négatifs.

Dès la première semaine d'administration du Modecate, alors que la malade était antérieurement stabilisée depuis de longs mois, on note une labilité de l'humeur avec passages fréquents et rapides des pleurs aux rires. Puis, le comportement reste sans changement pendant un mois et demi, ce qui nous amène à supprimer le Méprobamate. Cette suppression entraînera quelques insomnies épisodiques.

Nous observerons à partir du troisième mois une dégradation de plus en plus nette de l'état psychique de la malade : quérulence continuelle concernant son traitement très mal investi, somatisations à polarité intestinale et réactivation des idées délirantes.

Les troubles psychiques durant le quatrième mois iront en s'accentuant : délire aisément verbalisé, agressivité, anxiété, nous amènent à interrompre les injectionss de Modecate et à faire une cure par neuroleptiques sédatifs injectables (Droleptan et Nozinan).

Effet global :

- Négatif. Dégradation de l'état antérieur.

Effets secondaires :

Réactivation délirante.

OBSERVATION n° 13 M.... Marianna 47 ans

Diagnostic :

Etat dépressif hypochondriaque symptomatique d'une schizophrénie. Plaintes somatiques, polarités digestives : "c'est l'estomac qui ne va pas". Inhibition. Semi-mutisme. Présentation triste et rétractée. Troubles psychiatriques remontant peut-être à 1965, notion de transplantation (origine polonaise). Biographie difficile à établir.

Traitement antérieur :

Moditen comprimés	:	200 mg par jour
Dogmatil 200	:	2 comprimés par jour
Haldol fort	:	XXX gouttes par jour
Artane 5	:	3 comprimés par jour
Stivane	:	1 gélule par jour

Modalités du traitement par Modecate :

Le Modecate a été administré en substitution au Moditen oral que la malade avait déjà reçu et qui avait été rétabli après une réintégration 4 mois avant le début de l'expérimentation.

Le Modecate a été administré à raison d'une injection de 8 ml tous les 15 jours pendant un mois. Puis 8 ml tous les 10 jours pendant deux mois. Enfin, passage à 8 ml tous les mois.

Durée totale du traitement :

6 mois

Traitements substitués :

Moditen oral comprimés : 200 mg par jour
Et au 45ème jour : Dogmatil

Traitements associés :

Haldol fort	:	XXX gouttes
Artane 5	:	3 comprimés
Stivane	:	1 gélule
Equanil 400	:	2 comprimés au 45ème jour
Sultopiride	:	Traitement injectable puis oral au 36ème jour
Valium 5	:	3 comprimés par jour à partir du 2ème mois

Notons entre le 24ème et le 30ème jour une cure de Largactil injectable.

Evolution sous traitement et conclusions :

Les résultats enregistrés chez cette malade sont difficiles à interpréter car transitoires, fugaces, multiformes, encore que la symptomatologie hypochondriaque ait été toujours présente.

Se plaint pendant le 1er mois d'une asthénie intense ; l'isolement est complet, l'activité est nulle. La malade est très ralentie.

Au début du 2ème mois, alors que le Largactil injectable vient d'être suspendu, la patiente semble quérulente et impulsive. Peu de temps après, elle se plaindra d'un mauvais sommeil (non constaté par l'infirmière).

Recrudescence anxieuse et hypochondriaque à la fin du 2ème mois de l'administration du Modecate ; activité toujours très réduite.

A la fin du 3ème mois, sensation d'invigoration, contact amélioré ; la malade demande à partir chez elle; une permission est accordée.

Cette amélioration n'aura été que transitoire, et le bénéfice acquis disparaît après quelques jours de permission.

Le contact est pour ainsi dire nul, l'activité est minime (vaisselle, linge très épisodiquement). Arrêt de l'expérimentation devant ces résultats insuffisants.

Effet global :

+ Plus léger. L'état de la malade ne s'est pas détérioré lors du passage de la forme orale au Modecate ; par ailleurs, la légère amélioration a été trop transitoire pour que le résultat fut ++.

Effets secondaires :

Tics des muscles palpébraux, antérieurs il est vrai à l'administration du Modecate qui disparurent à la fin du 3ème mois.

OBSERVATION n° 14 D.... André 41 ans

Diagnostic :

Etat de schizophrénie sur fond de médiocrité intellectuelle. Est entré à l'Hôpital en 1966, mais avait auparavant passé un séjour d'un an à l'Hôpital de Vaucluse. A été de nouveau adressé à CLERMONT en raison de troubles agres-.

sifs du comportement (avait menacé son frère d'un couteau). Les notes prises au début de son séjour ici montrent l'existence d'un syndrome schizophrénique isolé sans productions délirantes, semble-t-il, avec certaines anomalies du comportement : (bouffées d'excitation, impulsions, turbulences, agressivité). On relève en particulier l'imprécision de la pensée, les barrages, la suggestibilité, l'ambivalence, les réponses à côté ou contradictoires, le fond mental pauvre. L'état actuel est somme toute dans la ligne de ces premières constatations. Il semble cependant que la dégradation intellectuelle se soit profondément aggravée depuis 17 ans et que, sur la débilité originelle se soit greffée une démence.

Traitement antérieur :

Tercian : 300 mg
Mais il faut remarquer que ce sujet avait reçu du Moditen Retard (200 mg) tous les 15 jours pendant 6 mois au cours de l'année 1972
Akinophyl : 2 comprimés

Modalités du traitement par Modecate :

Le traitement par Modecate a été installé en avril 1973 à raison d'une injection intra-musculaire de 8 ml, soit 200 ml de Modecate administrés tous les 15 jours.

Ce traitement a été poursuivi et administré à la même dose et au même rythme pendant 6 mois et demi.

Durée totale du traitement :

6 mois et demi.

Traitements substitués :

Aucun.

Traitements associés :

Tercian : 300 mg
Akinophyl : 2 comprimés

Evolution sous traitement et conclusions :

L'observation de ce cas montre une évolution sensible sur le plan du comportement. Cette amélioration s'est manifestée dans le cours du 3ème mois du traitement. Ce malade s'est montré plus actif, en particulier a eu des signes de bonne volonté dans le travail de ménage (faire des lits, habiller d'autres malades) alors qu'il était, antérieurement tout-à-fait apragmatique. Parallèlement, on a remarqué une

diminution de la turbulence.

Cependant, à l'examen de la fin du traitement, le bilan clinique ne semble pas très positif en ce qui concerne le fond de la psychose qui n'a été aucunement mobilisé. Les signes de détérioration et de discordance sont toujours très évidents. L'indifférence reste profonde. De la même façon, l'incontinence nocturne est toujours présente.

Au terme de ce bilan, le traitement par Modecate est poursuivi.

Effet global :

++

Effets secondaires :

Néant.

OBSERVATION n° 15 L.... Rose 47 ans

Diagnostic :

Schizophrénie de longue évolution. Malade entrée à l'Hôpital en 1948. Troubles massifs du contact, indifférence, désintérêt, mutisme presque total, faciès inexpressif, figé, attitude opposante. Cette malade a reçu, depuis son hospitalisation, de très nombreux traitements : cures sismothérapiques, cures neuroleptiques par Chlorpromazine, par Prochlorpromazine, Méprobamate, Thioridazine, par Fluphénazine, par Perphénazine, puis par Fluphénazine Retard - qui avaient apporté une modification très appréciable du comportement.

L'état de cette malade a été transformé par le traitement neuroleptique ; au départ, elle manifestait un syndrome discordant très caractéristique avec mutisme et négativisme et autres éléments catatoniques. Le traitement a apporté un remaniement important dans le sens d'une désinhibition, mais en laissant persister un reliquat dissociatif avec présentation puérile, stéréotypies verbales, barrages moteurs, centre d'intérêt restreint, bizarreries de conduite reniflements de certains de ses vêtements, épisodes d'opposition.

Traitement antérieur :

Moditen oral : 50 mg depuis mars 1971

Equanil : 1 comprimé par jour
Valium 5 : 2 comprimés par jour

Modalités du traitement par Modecate :

Le Modecate a été administré chez cette malade à la dose de 10 ml soit 250 mg, par injections intra-musculaires pratiquées tous les 15 jours pendant les 4 premiers mois.

Cette injection bi-mensuelle a été réduite à une injection mensuelle avec la même dose du produit.

Durée totale du traitement :

13 mois.

Traitements substitués :

Moditen oral : 50 mg

Traitements associés :

Equanil : 1 comprimé par jour
Valium 5 : 2 comprimés par jour

Evolution sous traitement et conclusions :

Le résultat paraît surtout défavorable pendant les premiers mois de l'installation du nouveau traitement. Peu de modifications ont été notées dans l'état mental du comportement. La malade protestait au début, au sujet de sa piqûre mais les récriminations étaient sa façon habituelle à toute modification thérapeutique.

Quelques mois après le début, et devant le maintien de l'état mental satisfaisant, il fut décidé de réduire le traitement à une injection mensuelle. Cette réduction ne fut suivie, dans les premiers mois, d'aucune modification sensible du comportement ; mais au bout de 6 mois environ, des signes de dégradation encore discrets mais cependant nets, se manifestèrent et devinrent plus marqués au cours du dernier trimestre de l'observation : exagération de la lenteur, des conduites bizarres, des stéréotypies verbales, tendances oppositionnelles.

Effet global :

Effet négatif -

Effets secondaires :

Réactions dépressives à la suite des injections : la malade se plaint de somnolence, ralentissement, fatigue à la suite de chaque injection, tous ces signes s'amendant progressivement en une semaine environ.

OBSERVATION n° 16 M.... Micheline 40 ans

Diagnostic :

Schizophrénie sur fond de débilité mentale. Evolution très ancienne ayant entraîné de nombreuses hospitalisations. Présentation discordante avec ambivalence extrême rendant le discours peu cohérent. Intérêt exclusivement centré sur des préoccupations hypochondriaques formulées dans un langage souvent peu accessible. Absence complète d'activité utile. Passe une grande partie de ses journées au lit.

Traitement antérieur :

Largactil solution	: C gouttes
Haldol fort	: XXX gouttes
Equanil 400	: 3 comprimés
Valium 5	: 3 comprimés
Quitaxon 50	: 2 gélules
Moditen 100	: 1 comprimé

Modalités du traitement par Modecate :

Une injection de 5 ml tous les 15 jours.
Il est à noter que l'administration de Modecate a suivi une longue période de traitement par Moditen oral qui ne nous donnait pas toute satisfaction.

Durée totale du traitement :

82 jours.

Traitements substitués :

Moditen 100 : 1 comprimé

Traitements associés :

Largactil solution	: C gouttes
Haldol	: XXX gouttes
Equanil 400	: 3 comprimés
Valium 5	: 3 comprimés
Quitaxon 50	: 2 gélules

Evolution sous traitement et conclusions :

Après une certaine période d'instabilité thymique le premier mois où la malade se montre tantôt souriante et coquette, s'occupant régulièrement au pavillon, tantôt gégniarde, axée sur ses problèmes somatiques imaginaires, il semble que dès le début du second mois d'expérimentation, l'humeur se stabilise, les récriminations soient moins nom-

breuses, les tâches ménagères accomplies plus régulièrement ; la patiente se montre même assidue à la fréquentation des ateliers de sociothérapie. Dès cette époque, nous envisageons alors un transfert de la malade dans son secteur d'origine qui nous l'avait jusqu'ici refusée vu les signes cliniques péjoratifs montrés jusqu'alors.

Au milieu du 2ème mois d'expérimentation, la patiente allègue une légère fatigue mais la stabilité thymique se maintient et les plaintes hypochondriaques sont en très nette régression. Le transfert à l'Hôpital de son secteur est alors décidé et accepté.

Effet global :

++ Très positif portant à la fois sur une sédation de l'anxiété, une amélioration de la thymie, une facilitation relationnelle et même la reprise d'une certaine activité.

Effets secondaires :

Néant.

OBSERVATION n° 17 W.... Germaine 47 ans

Diagnostic :

Malade de 47 ans ayant déjà été hospitalisée à trois reprises pour psychose hallucinatoire chronique. A l'entrée, discrète désorientation temporelle, anxiété massive et thymie dépressive. Entretien difficile en raison du caractère incohérent et décousu du discours de la malade. Emergence de thèmes délirants persécutifs mal systématisés et pauvres.

Traitement antérieur :

Haldol fort	:	LX gouttes
Moditen 100	:	2 comprimés par jour
Valium 10	:	4 comprimés par jour
Artane 5	:	2 comprimés par jour
Mandrax	:	1 comprimé par jour

Modalités du traitement par Modecate :

Après une cure de Moditen oral qui aura duré une semaine sans qu'une amélioration notable ait été enregistrée, nous administrons le Modecate à raison d'une injection de

8 ml tous les 10 jours. A la fin du troisième mois, nous espaçons les injections à raison d'une tous les 20 jours.

Durée totale du traitement :

4 mois et demi.

Traitements substitués :

Moditen 100	:	2 comprimés par jour
et au 35ème jour :		
Valium 10	:	4 comprimés par jour

Traitements associés :

Haldol fort	:	LX gouttes
Artane 5	:	2 comprimés par jour
Mandrax	:	1 comprimé par jour
Valium 10	:	4 comprimés par jour pendant les 35 premiers jours
Sultopiride	:	cure injectable puis orale à partir du 38ème jour.

Evolution sous traitement et conclusions :

L'amélioration enregistrée a été tardive et bien souvent transitoire avec de fréquents retours à l'état antérieur où les signes morbides semblaient toutefois moins profonds.

L'humeur, nous a semblé un peu améliorée au bout d'un mois, mais il nous fut alors difficile de faire la part du Sultopiride et celle du Modecate. Parallèlement, la malade paraît moins confuse et arrive à converser avec son entourage.

Au bout du 2ème mois d'observation, elle exprime son ennui, son désir de revoir ses enfants et sa maison, signe certain d'une reprise affective.

L'activité, au début du 3ème mois, paraît meilleure encore que peu efficace. Cependant, elle réclame avec insistance sa sortie, se montre agréable et souriante avec son entourage. Nous estimons malgré tout que son état est fragile et pour tester la stabilisation, nous passons à une injection de 8 ml de Modecate tous les 20 jours.

L'amélioration se maintient, la malade est très calme, ne pose aucun problème ; la confusion a tout-à-fait régressé, l'intégration est satisfaisante ; nous accordons une permission d'essai qui sera transformée 6 mois après en sortie définitive.

Effet global :

++ Ce résultat nous a semblé très positif même s'il est difficile d'évaluer l'amélioration revenant au Sultopiride et celle revenant au Modecate. Toutefois, l'administration de

Sultopiride a été stoppée à la sortie de la malade alors que le Modecate était poursuivi et les renseignements transmis par le Dispensaire sont à ce jour satisfaisants.

Effets secondaires :

Néant.

OBSERVATION n° 18 G.... Jean-Pierre 28 ans

Diagnostic :

Insuffisance intellectuelle au niveau de la débilité. Inadaptation à la vie sociale normale. Hospitalisé depuis 9 ans. Pas de troubles du comportement. Bon état physique. S'est lié pendant son séjour avec une malade dont il se montre jaloux. Agressif avec son entourage, en particulier les hommes. Impulsions, violences à propos de faits insignifiants, fixité du regard.

Traitement antérieur :

Melleril	:	LX gouttes par jour
Artane 2	:	2 comprimés
Heptamyl	:	1 comprimé

Modalités du traitement par Modecate :

Le traitement par Modecate a été instauré après un traitement de 15 jours au Moditen oral à raison de 100 gouttes par jour qui a été substitué au Melleril.

Le Modecate a été administré à raison d'une injection de 4 ml tous les 15 jours pendant 3 mois, puis 4 ml tous les mois.

Durée totale du traitement :

4 mois.

Traitements substitués :

Moditen oral gouttes : 100 mg par jour

Traitements associés :

Artane 5 : 3 comprimés pendant 2 mois, puis 2 comprimés
Valium 10 : 1 comprimé par jour pendant 2 mois, puis une injection intra-musculaire le jour de l'injection du Modecate.

Evolution sous traitement et conclusions :

Au cours du traitement par Modecate, on a pu observer une amélioration de l'humeur de ce malade qui se montrait volontiers agressif à l'égard des autres malades qui approchaient sa "fiancée" avant l'instauration du traitement. Se dit plus détendu, travaille à l'ergothérapie et s'occupe de travaux ménagers.

On a pu noter dans les jours précédant les injections, des épisodes d'anxiété et des résurgences d'agressivité. Mais au bout de la 3ème injection, l'amélioration était constante et on a pu envisager une permission de 10 jours chez son père avec sa "fiancée". A son retour, son comportement était le même, émaillé de quelques scènes de jalousie, d'une façon générale moins importantes qu'avant la mise en route du traitement. A noter que l'injection est à l'heure actuelle bien acceptée sans angoisse.

Le traitement est poursuivi au rythme d'une injection de 4 ml tous les mois.

Effet global :

++ En effet, en plus d'un maintien des avantages acquis par le traitement précédent, on a obtenu une nette amélioration de l'humeur.

Effets secondaires :

On a pu observer quelques somnolences avec asthénie les premiers jours suivant les premières injections.

OBSERVATION n° 19 D.... Bernard 45 ans

Diagnostic :

Evolution démentielle remontant à une dizaine d'années et attribuée à une intoxication éthylique. A été hospitalisé en 1962, le début des troubles semblant remonter à 10 mois

environ avant son hospitalisation. Présentait à ce moment un état confuso-démentiel avec obnubilation, activités délirantes de type fabulatoire, tremblements, abolition des réflexes ayant justifié le diagnostic de syndrome de Korsakoff. Cependant, le diagnostic paraissait insuffisamment étayé puisque des examens complémentaires (E.E.G.-normal, encéphalographie fractionnée faite à Ste-Anne - normale) avaient été demandés. L'évolution s'est faite d'une façon continue, et on a assisté depuis 10 ans à une aggravation de la démence. Les tests psychométriques (1969 - 1973) indiquent d'ailleurs une baisse globale de l'efficience avec détérioration mentale certaine au test de Benton, très révélatrice d'organicité. Actuellement ca malade apparaît comme intellectuellement et affectivement très appauvri. Le discours spontané est pratiquement absent, les réponses sont ternes, l'absence d'intérêt est évidente.

Traitement antérieur :

Pervincamine	:	2 comprimés
Dogmatil 200	:	3 comprimés
Largactil	:	50 mg, puis
Moditen	:	100 mg par voie orale avec
Ponalide	:	2 comprimés

Modalités du traitement par Modecate :

Une injection de 100 mg de Modecate (intra-musculaire) tous les 15 jours pendant les deux premiers mois, et tous les vingt jours les deux mois suivants.

Durée totale du traitement :

4 mois

Traitements substitués :

Dogmatil 200 réduit à 1 comprimé pendant le premier mois, puis supprimé. Ce même médicament a été prescrit à partir du 3ème mois du traitement

Largactil 50 mg

Traitements associés :

Pervincamine	:	2 comprimés
Artane 5	:	2 comprimés
Promotil	:	4 comprimés par jour, prescrit à la fin du premier mois du traitement, et poursuivi pendant 6 semaines, puis remplacé par le Dogmatil.

Evolution sous traitement et conclusions :

L'évolution, pendant la période de traitement, a été défavorable. On a assisté, sur le plan psychique, à une régression progressive dans différents domaines : abandon de quelques bénéfices qui avaient été acquis au cours des traitements par d'autres neuroleptiques. Réduction de l'intérêt. Aggravation de la passivité, de la négligence, ne se levait que sur sollicitations, ne faisait plus sa toilette. En outre, une altération de l'état général s'est également manifestée en rapport probable avec une anorexie progressivement très marquée. Alors qu'il pesait en Juin 79 kg, ne pèse plus en Octobre que 65 kg. Refuse, presque absolument, toute alimentation. Accepte plus facilement les aliments concentrés.

En raison de ces résultats défavorables l'arrêt du Modecate est décidé.

Effet global :

- Négatif

Effets secondaires :

A présenté dans les 3 jours après la dernière injection de Modecate, un épisode d'adynamie avec hyperthermie, somnolence, probablement en rapport avec une affection, mais sans doute aggravé par la proximité de l'injection du produit retard. Cet épisode a disparu en une semaine (ex. Rx numération formule, V.S. normaux).

OBSERVATION n° 20 M.... Monique 40 ans

Diagnostic :

Troubles du caractère et du comportement sur fond de schizophrénie. Présentation maniérée, minauderie, contact superficiel, fuyant et réticent, idées hypochondriaques, arriération affective. Exprime de nombreux griefs envers la mère "elle me tyrannise depuis la mort de mon père il y a 14 ans, elle m'a empêchée de me marier". Fabulations délirantes évoquant la mythomanie hystérique : "on lui a fait une hystérectomie totale par voie buccale. Après son certificat d'études, elle a été chimiste...". Niveau intellectuel paraissant médiocre. Insuffisance de développement somatique. Aspect infantile. Diabète grave traité dès l'âge de 7 ans.

Antécédent de coma diabétique. Notion d'un traitement pour tuberculose pulmonaire.

Traitement antérieur :

Largactil	:	200 mg
Artane	:	3 comprimés
Equanil	:	6 comprimés
Ponalide	:	1 injection tous les 15 jours
Nozinan	:	2 injections intra-musculaires pendant les 7 jours qui ont précédé le traitement par Modecate
Insuline	:	40 unités par jour

Cette malade recevait depuis 1972 une injection de 4 ml de Moditen Retard tous les 15 jours.

Modalités du traitement par Modecate :

Une injection intra-musculaire de Modecate : 4 ml (100 mg) tous les 15 jours.

Durée totale du traitement :

10 mois et demi.

Traitements substitués - Traitements associés :

Les médicaments donnés avant le traitement par Modecate ont été poursuivis, et 2 mois après le début du traitement, on a associé 100 mg de Melleril en remplacement des 6 comprimés d'Equanil donnés jusque là. Mais un mois plus tard, il fut nécessaire de redonner une prescription d'Equanil à raison de 3 comprimés par jour qui fut associée cette fois à 100 mg de Nozinan. Parallèlement, en raison de l'excitation, le Largactil a été porté de 200 à 300 mg. En fait, 3 mois après le début de l'administration de Modecate, le traitement associé était, en ce qui concerne les psychotropes :

Largactil	:	300 mg
Melleril	:	100 mg
Equanil	:	3 comprimés
Nozinan	:	100 mg
Artane 5	:	3 mg

Le Ponalide était administré simultanément avec le Modecate sous forme injectable le 15 de chaque mois. Ce traitement a donc été administré sans remaniement pendant 7 mois.

Evolution sous traitement et conclusions :

L'évolution générale de ce cas est favorable.

L'amélioration n'est que partielle ; elle ne porte que sur le comportement alors que le fond psychotique n'est nul-

lement remanié. Cependant, on peut noter que pendant le mois qui précédait le traitement, les troubles du comportement étaient particulièrement accentués sous forme d'un état d'excitation, de conduites désordonnées, de déambulations incessantes. Ces manifestations d'excitation n'ont pas été notablement amendées pendant les premiers mois du traitement, et dans le courant du 3ème mois, il fut nécessaire de procéder à un remaniement des autres traitements neuroleptiques prescrits et associés avec le Modecate. L'augmentation des doses et de fréquence du traitement par Modecate ne fut pas décidée en raison du diabète grave présenté chez cette malade chez laquelle se manifestaient des épisodes comateux (comas hypoglycémiques ou acidosiques). On décidait aussi, à la même époque, de suspendre la prise d'Opiran qui, en raison de son effet semi-retard, pouvait présenter les mêmes inconvénients qu'une trop grande dose de Modecate.

Progressivement, à la suite de ces remaniements, le comportement s'améliora en laissant subsister de loin en loin des manifestations d'excitation incohérente. Par la suite, une amélioration plus franche se manifestait, et au cours des derniers mois, les moments de grande excitation furent beaucoup plus rares. Cependant, persistent les troubles du contact, les bizarreries, le sentiment persécutif, l'inadaptabilité et les fantaisies alimentaires. Notons également une amélioration sensible sur le plan du diabète, les comas autrefois très fréquents étant, depuis plusieurs mois, plus rares.

Effet global :

Positif +

Effets secondaires :

Néant

OBSERVATION n° 21 O.... Nicole 27 ans

Diagnostic :

Troubles du caractère et du comportement sur fond d'arriération intellectuelle. Agée de 15 ans à l'entrée. Niveau mental de 6 ans environ. Aspect dégénératif. Hypotrophie. Ecrit et peut tenir une conversation simple. Maladroite, mais ses dessins expriment une affectivité certaine. Cyphose ; syncinésies importantes ; examen neurologique négatif.

Traitement antérieur :

Nozinan	:	50 mg
Tercian	:	150 mg
Artane 5	:	2 comprimés
Heptamyl	:	3 comprimés
Moditen Retard	:	5 ml (125 mg)

Modalités du traitement par Modecate :

Le Modecate a été donné chez cette malade en remplacement du Moditen Retard administré jusque là régulièrement depuis 2 ans et demi.

La prescription a été faite à raison de l'injection intra-musculaire de 5 ml (125 mg) tous les 15 jours. Il semblerait qu'à partir du mois de mars dernier, c'est-à-dire à la suite du 3ème mois du début du traitement, le rythme des injections a été porté de 15 jours à 3 semaines.

Durée totale du traitement :

11 mois

Traitements substitués :

Moditen Retard : (5 ml) 125 mg

Traitements associés :

Les médicaments antérieurs ont été poursuivis sans aucune modification lors de l'administration du Modecate.

Evolution sous traitement et conclusions :

Le résultat de cette observation est favorable. Cependant, aucune différence sensible ne peut être mise en évidence entre les effets du Moditen retard et ceux du Modecate. La malade a gardé son même comportement serviable, actif, et dans l'ensemble, sociable. Cependant, son humeur et son comportement restent assez instables, et de loin en loin, on assiste à des impulsions coléreuses, agressives, à des épisodes dépressifs, avec crises de larmes.

Les troubles du caractère et de l'humeur paraissent très notablement aggravés pendant les jours qui précèdent l'injection ; les infirmières qui le constatent jugent qu'à ce moment-là, la malade a "besoin" de sa piqûre. Après l'injection, l'état redevient satisfaisant et aucune réaction secondaire n'a été notée dans les jours suivants.

Au total, le Modecate a, sensiblement chez cette malade, eu les mêmes effets que le Moditen Retard.

Cependant, en raison des difficultés caractérielles précédant l'injection suivante, et qui furent sans doute

dues à une élimination totale du produit, le rythme des injections est ramené à partir du présent bilan à une injection tous les 15 jours.

Effet global :

Positif +

Effets secondaires :

Néant.

OBSERVATION n° 22 D.... Jacques 25 ans

Diagnostic :

Troubles du caractère et du comportement chez un épileptique ; comitialité à crises relativement rares, deux à trois crises par an survenant le plus souvent par salve (crises généralisées convulsives typiques), pas d'étiologie connue. Origine génétique probable. Troubles du comportement (opposition, colères, réactions affectives de chantage). A notre examen, présentation subexcitée, familière, éléments d'atypicité proche de la discordance, discours décousus, pseudo-maniaques, thème de mort et de persécution. Perturbations caractéristiques (à E.E.G. : bouffées paroxystiques aux examens de 1960-62-63 et 1971). Entré au Service d'enfants à l'âge de 9 ans. Turbulence, agressivité, notées dès cette période. Aucune scolarisation n'a été possible. Reçoit assez rarement la visite de sa famille, manifeste une vive agressivité envers sa mère lors des visites de cette dernière.

Traitement antérieur :

Gardénal	: 15 cg
Tercian	: 100 mg
Halopéridol	: XXX gouttes
Nozinan	: 250 mg

Modalités du traitement par Modecate :

Le Modecate a été prescrit chez ce malade à raison de 2 injections mensuelles à la dose de 8 ml (200 mg).

Durée totale du traitement :

5 mois

Traitements substitués :

L'administration de Modecate fut précédée par une prescription préliminaire de Moditen par voie orale donnée à la dose de 150 mg. Ce médicament remplaçait une quantité équivalente de Nozinan (250 mg) qui était donnée jusque là. Lors de l'installation du traitement par Moditen, on supprima également l'Halopéridol.

Traitements associés :

Gardenal : 15 cg
Tercian : 100 mg
Dogmatil fort : 1 comprimé

Deux mois après le début du traitement, et en raison d'une excitation très intense, il fut nécessaire d'ajouter au traitement :

Nozinan 100 : 2 comprimés et demi.

Evolution sous traitement et conclusions :

Le traitement par Modecate n'a pas apporté chez ce malade de résultats supérieurs à ceux qui étaient enregistrés jusque là avec le traitement donné antérieurement.

Un essai de suppression du neuroleptique le plus sédatif (Nozinan) a été tenté pendant les deux premiers mois de l'administration du Modecate, mais en raison d'une recrudescence de l'excitation psycho-motrice et de la survenue d'impulsions agressives (violences sur d'autres pensionnaires), il fut nécessaire de redonner le même traitement qui était prescrit avant la période expérimentale.

Au terme de 4 mois et demi d'observation, l'état mental de ce malade est à peu près stabilisé. L'humeur est, dans l'ensemble, assez calme avec cependant des bouffées d'excitation de loin en loin. Le comportement général est serviable. La présentation et le contact sont toujours marqués par des signes de discordance : propos familiers, abrupts, insolites, des idées délirantes hypochondriaques formulées dans un langage paranoïde. Présente des stéréotypies, des impulsions, des colères.

Au total donc, après suppression de l'Halopéridol en addition au traitement antérieur de Modecate, le résultat est comparable à celui enregistré avec l'association antérieure.

Effet global :

\+ Comparable à celui obtenu antérieurement.

Effets secondaires :

Néant.

OBSERVATION n° 23 F.... Simone 41 ans

Diagnostic :

Syndrome délirant paranoïde d'évolution ancienne. Idées de persécution et d'influence. Stabilisation de l'état mental sous l'influence d'un traitement neuroleptique longtemps suivi. Persistance de loin en loin de phases évolutives avec augmentation de l'action délirante. Excitation verbale. Productions hallucinatoires, troubles de l'humeur et du sommeil. Dans l'intervalle de ces phases, comportement calme, sociable et actif.

Traitement antérieur :

Dogmatil fort	:	6 comprimés, puis 3
Heptamyl	:	2 comprimés
Artane	:	3 comprimés
Valium 5	:	1 comprimé

Modalités du traitement par Modecate :

Le Modecate a été prescrit chez cette malade à raison de 5 ml (125 mg) tous les 10 jours, après une épreuve, au Moditen oral de 100 mg par jour, de 7 jours, puis 150 mg pendant 3 jours.

Durée totale du traitement :

6 mois

Traitements substitués :

Moditen	:	150 mg
Dogmatil Fort	:	6 comprimés

Traitements associés :

Heptamyl	:	2 comprimés
Artane	:	3 comprimés
Akinophyl	:	2 comprimés (associé au début du traitement)
Valium 5	:	1 comprimé

Evolution sous traitement et conclusions :

Cette expérimentation montre avec évidence l'intérêt d'une administration d'une drogue retard chez une malade quérulente et ne prenant qu'avec difficulté un traitement.

En effet, avant l'instauration du traitement par Moditen, la patiente refusait énergiquement tout traitement, et son état s'était dégradé peu à peu : apragmatisme de plus en plus profond, réactivation d'un délire paranoïde multiforme à thèmes mégalomaniaques et érotomaniaques, agressivité épisodique, difficultés relationnelles majeures.

Avant d'instituer un traitement par Décanoate de Fluphénazine, nous avons administré à notre patiente du Moditen oral afin de déterminer au plus juste la dose injectable ; notons dès à présent que la malade s'est montrée très réticente dès le début de ce traitement oral, mais qu'une légère amélioration du comportement s'est manifestée dès cette période ; en revanche, sur le plan subjectif, l'effet était négatif, la malade disant se sentir "très folle et engourdie".

Le problème du mauvais investissement du traitement s'est trouvé rapidement réglé par le passage à la forme injectable.

Dans la première semaine du traitement par Décanoate, soit une vingtaine de jours après la reprise de l'administration de Fluphénazine orale, la patiente nous a dit se sentir mieux et a désiré reprendre une activité suivie au domicile d'administratifs et de médecins de l'Hôpital ; cette reprise de travail s'est bien effectuée, et la malade, pour la première fois depuis le début du traitement, a dit être contente des soins qu'on lui apportait.

Cependant, 10 jours après la première injection, nous avons assisté à une désinhibition avec réactivation délirante à la suite d'une émission de télévision : cet épisode n'a duré que deux jours sans qu'il fut nécessaire de changer le traitement.

Le comportement s'est rapidement stabilisé, et l'on a pu envisager de réduire d'un millilitre la dose de Modecate injectée.

Au bout d'un mois et demi, les contacts avec les autres malades et l'équipe soignante étaient très améliorée, la thymie à peu près normalisée mais il subsistait un résidu délirant très peu verbalisé.

Après deux mois et demi de traitement, le résultat est remarquable : les plaintes somatiques ont totalement disparu, la malade est souriante, son travail est régulier, le délire semble avoir disparu.

Au bout de six mois, ces améliorations demeurent acquises, et cette malade ne pose plus aucun problème.

Effet global :

++ Excellent. Remarquons toutefois qu'avant le traitement par Fluphénazine (Chlorhydrate ou Décanoate), cette malade

ne recevait aucun traitement depuis plusieurs semaines.

Effets secondaires :

Réactivation désinhibitrice au 7ème et au 8ème jour.

OBSERVATION n° 24 R.... Nicole 23 ans

Diagnostic :

Troubles du comportement et du caractère chez une débile mentale. Présentation souriante et niaise. Absence de discours spontané. Ne répond que sur sollicitations : "Maman ne voulait plus de moi... je la battais... je lui donnais des coups de pied... j'étais en colère... je lui lançais des affaires à la figure...". Niveau intellectuel très faible. Acquisitions scolaires rudimentaires. Lecture très hésitante. Echoue dans les problèmes d'abstraction les plus élémentaires. Jugement puéril. Inconscience complète de sa situation.

Traitement antérieur :

Moditen 100	:	2 comprimés par jour
Atrium 100	:	3 comprimés par jour
Artane 5	:	3 comprimés par jour
Akinophyl	:	3 comprimés par jour
Néosynéphrine	:	XXX gouttes par jour 5 %

Modalités du traitement par Modecate

Le Modecate a été prescrit chez cette malade à raison d'une injection de 8 ml (200 mg) tous les 15 jours pendant deux mois, puis de 5 ml (125 mg) tous les 15 jours pendant quatre mois.

Durée totale du traitement :

6 mois

Traitements substitués :

Moditen 100 : 2 comprimés par jour

Traitements associés :

Atrium 100	:	3 comprimés remplacé par
Atrium 300	:	3 comprimés au 2ème mois de l'expérimentation
Artane, Akinophyl	:	3 comprimés par jour
Néosynéphrine	:	XXX gouttes par jour (à 5 %)

Evolution sous traitement et conclusions :

Chez cette malade, facilement réactive et présentant épisodiquement des bouffées d'excitation, le résultat peut être considéré comme favorable.

En effet, le comportement est plus calme, la patiente s'occupe facilement à quelques travaux ménagers, se montre agréable avec son entourage.

Cette amélioration nous a amenés à réduire la dose de Modecate administrée. Toutefois, il faut noter à la fin du 4ème mois une période de turbulence qui nous a conduit à faire une injection de Droleptan ; les signes d'excitation se sont immédiatement amendés, beaucoup plus facilement qu'antérieurement alors que le Modecate n'était pas prescrit. Après 6 mois de traitement, ces acquis sont toujours conservés.

Notons que les 200 mg de Moditen oral ont été donnés 15 jours avant l'administration du Modecate afin d'équilibrer la posologie de ce dernier.

Effet global :

++ Très favorable sans que l'on puisse dire quelle forme de Fluphénazine (Chlorhydrate ou Décanoate) était la plus active, vu le laps de temps très court d'administration du Décanoate.

Effets secondaires :

Exagération de tremblements secondaires aux neuroleptiques préalablement existants, nous ayant obligés à augmenter les doses d'antitrémorique.

OBSERVATION n° 25 D.... Jean 26 ans

Diagnostic :

Arriération intellectuelle du niveau de l'imbécillité.

Arriération paraissant d'origine génétique. Débilité mentale familiale probable. Père épileptique ; premier d'une fratrie de six. Hospitalisé au Service des Enfants en 1954 en raison de troubles importants du comportement. Présentation habituellement souriante et familière ; tutoie son interlocuteur. En situation d'examen, se montre craintif et inhibé. Persistance de bouffées d'excitation caractérielle mais surtout réactionnelles aux agressions et taquineries des autres pensionnaires. D'un naturel peu agressif ; est souvent le souffre-douleur des autres. Possibilité d'une activité paranoïaque hallucinatoire. Fait de longues stations devant les tuyaux du chauffage central auxquels il semble s'adresser.

Traitement antérieur :

Largactil	:	120 mg
Neuleptil	:	30 mg
Artane 5	:	3 comprimés
Nozinan	:	150 mg

Modalités du traitement par Modecate :

Une administration de Moditen par voie orale a précédé l'administration de Modecate. Le Moditen a été prescrit à raison de 150 mg par jour pendant 18 jours, en remplacement des 150 mg de Nozinan qui étaient administrés jusque là. Puis on pratiqua une injection de 5 ml de Modecate par quinzaine.

Durée totale du traitement :

6 mois.

Traitements substitués :

Nozinan : 150 mg

Traitements associés :

Largactil	:	120 mg
Neuleptil	:	30 mg
Artane	:	3 comprimés par jour

Evolution sous traitement et conclusions :

Le traitement par Modecate n'a pas entraîné une modification importante de l'état mental et du comportement. Pendant la période d'observation, l'état était très stable.

L'observation régulière ne montre aucun changement important ; dans l'ensemble, ce malade se comporte correctement, s'occupe peu, se montre parfois taquin, sans agressivité, manifeste des attitudes insolites comme celles de parler aux tuyaux du chauffage.

A aucun moment au cours des cinq mois d'observation, il ne fut nécessaire de remanier le traitement ou de pratiquer un traitement neuroleptique d'urgence.

Le résultat peut être considéré comme favorable en raison de l'importance de la dose de Nozinan lors de l'installation du Modecate.

Le traitement reste actuellement poursuivi.

Effet global :

+

Effets secondaires :

Néant. Pas de réactions secondaires ; pas de réactions dépressives à la suite des injections.

OBSERVATION n° 26 G.... Huguette 49 ans

Diagnostic :

Débilité mentale profonde. Troubles du caractère avec réaction caractérielle et période d'excitation.

Traitement antérieur :

Equanil 400 : 6 comprimés par jour
Moditen 100 : 2 comprimés par jour

Modalités du traitement par Modecate :

Le Modecate a été prescrit chez cette malade à raison d'une injection de 8 ml tous les 15 jours pendant 4 mois et demi, puis une injection de 10 ml tous les 15 jours pendant un mois.

Cette malade est toujours en traitement.

Durée totale du traitement :

5 mois et demi.

Traitements substitués :

Moditen 100 : 2 comprimés

Traitements associés :

Equanil 400	:	6 comprimés
Artane 5	:	3 comprimés
Valium	:	cure injectable (1 ampoule pendant 3 jours) puis cure orale (1 comprimé à 10 mg par jour) à partir du 4ème mois et demi
Mogadon	:	1 comprimé à la demande en cas d'insomnie

Evolution sous traitement et conclusions :

Le résultat global chez cette patiente est d'interprétation difficile car, sous quelque traitement que ce soit, elle a toujours manifesté des réactions caractérielles, ou a montré par intermittence des périodes d'agressivité ou d'excitation dont il est malaisé de déterminer la cause.

Le début du traitement par Modecate a été décidé alors que la malade, recevant du Moditen oral depuis 15 jours, était sensiblement plus calme que d'habitude.

Dans les premiers jours qui ont suivi la première injection, nous assistons à une réactivation de l'humeur avec quelques clasties.

15 jours après le début de l'expérimentation, le comportement semble se dégrader évoluant vers une période d'excitation importante avec agressivité envers les autres malades et envers elle-même, activité désordonnée et peu efficace ; nous sommes amenés alors à augmenter la dose de Modecate prescrite et à y ajouter du Valium.

A ce jour, le comportement est peu modifié, le fond psychique non remanié ; cette période d'excitation semble plus profonde, plus longue, moins facilement contrôlée que celles observées précédemment.

Effet global :

Négatif. L'administration de Modecate chez cette débile avec troubles du comportement n'a été suivie d'aucun effet positif durable, et les résultats sont moins bons que ceux obtenus avec des neuroleptiques sédatifs classiques du type Lévomépromazine.

Effets secondaires :

Aucun.

OBSERVATION n° 27 C.... Anne-Marie 48 ans,

Diagnostic :

Malade hospitalisée pour état délirant hallucinatoire à thème persécutif. Interruption de l'activité délirante sous traitement neuroleptique mais absence de critique de production pathologique antérieure. Reste convaincue d'avoir été la victime d'un complot de la part de ses voisins de palier. Délire mal structuré de forme paranoïde, amélioration du discours beaucoup moins incohérent qu'à l'heure actuelle, comportement et humeur à peu près satisfaisant sous traitement : activité pavillonnaire régulière, contact plus facile mais pauvre. Signes de détérioration organique.

Traitement antérieur :

Moditen 100	:	1 comprimé
Dogmatil 200	:	1 "
Haldol 1 mg	:	3 "
Valium 10	:	1 "
Valium 5	:	2 "
Sureptil	:	3 "
Praxilène	:	3 gélules
Artane 5	:	3 comprimés

Modalités du traitement par Modecate :

Le Mcdecate a été prescrit chez cette malade à raison d'une injection de 4 ml tous les 15 jours (soit 100 mg tous les 15 jours) pendant 5 mois et demi ; la malade est toujours en traitement.

Durée totale du traitement :

5 mois et demi.

Traitements substitués :

Moditen 100	:	1 comprimé
Dogmatil 200	:	1 comprimé

Traitements associés :

Haldol 1 mg	:	3 comprimés
Valium 10	:	1 "
Valium 5	:	2 "
Sureptil	:	3 "
Praxilène	:	3 gélules
Artane 5	:	3 comprimés

Evolution sous traitement et conclusions :

Evolution sous traitement et conclusions :

Les effets du traitement par Modecate ont été faibles mais indiscutablement positifs.

Avant le traitement expérimental par Modecate, la patiente recevait 50 mg de Nozinan qui ont été supprimés au début de l'administration de Moditen oral ; nous avons observé au bout d'un mois de traitement par Décanoate de Fluphénazine un léger effet désinhibiteur : la malade semble moins ralentie, elle participe davantage à la vie pavillonnaire par de menus travaux ménagers ; le contact s'améliore et la patiente est moins indifférente aux personnes qui l'entourent ou aux situations.

Ces acquis seront relevés 4 mois après le début de l'expérimentation : le comportement est satisfaisant ; l'humeur est stable. Par ailleurs, on note une diminution des tremblements que présentait cette malade, tremblements dont on ne peut dire l'origine, imprégnation médicamenteuse ou anxiété sous-jacente.

Effet global :

++ Ce résultat doit être considéré comme intermédiaire entre + et ++ car les effets positifs, pour supérieurs qu'ils soient à ceux enregistrés précédemment, sont toutefois peu prononcés.

Effets secondaires :

Néant.

OBSERVATION n° 28 G.... Michel 22ans

Diagnostic :

Arriération intellectuelle du niveau de la débilité mentale profonde avec séquelles d'une encéphalopathie probable survenue au cours de la première année de la vie. Notion, à ce moment, d'un épisode méningo-encéphalitique avec convulsions. Enfant placé en nourrice dès son 10ème jour et repris par sa mère un an plus tard. Sujet rentré Au Service des Enfants à l'âge de 7 ans. Comportement dans l'ensemble calme ; s'est montré un peu turbulent pendant les premières années de son séjour, mais les notes des éducatrices et des infirmières soulignent sa sociabilité, sa sensibilité. A notre examen, se montre très inhibé.

Troubles marqués de l'articulation verbale. Sait dire son nom, son prénom ; reconnaît les objets usuels, les couleurs. Sur le plan neurologique, on note l'existence d'une contracture diffuse très marquée aux membres supérieurs, peut-être plus marquée à gauche.

Traitement antérieur :

Neuleptil : XV gouttes par jour
Artane 5 : 2 comprimés par jour

Modalités du traitement par Modecate :

Le traitement par Modecate a été précédé par une cure de Moditen par voie orale à la dose de 100 mg par jour pendant 15 jours.

Le Modecate fut administré ensuite à raison d'une injection intra-musculaire de 4 ml par jour tous les 15 jours.

Durée totale du traitement :

6 mois

Traitements substitués :

Neuleptil : XV gouttes

Traitements associés :

Artane 5 : 3 comprimés

Evolution sous traitement et conclusions :

La suppression du Neuleptil et sa substitution par le Modecate n'a entraîné aucune modification appréciable dans l'état mental et le comportement de ce malade.

Dans la phase qui a succédé immédiatement au changement de traitement (pendant la période où le Moditen était donné), on a noté l'apparition de certaines dyskinésies à type de contractures au niveau de la face, mais par la suite, ces manifestations ne se sont plus reproduites.

Ce malade est resté très calme, très sociable, actif, manifestant beauccup de bonne volonté pour aider le personnel et s'occuper des autres pensionnaires.

Pendant la période qui succède immédiatement aux injections de Modecate, on ne note aucune complication immédiate en particulier pas de phase dépressive.

Le traitement par Modecate est poursuivi.

Effet global :

+

Effets secondaires :

Néant.

OBSERVATION n° 29 P.... Guy 26 ans

Diagnostic :

Arriération intellectuelle du niveau de la débilité mentale profonde, avec éléments dissociatifs. Amené à l'Hôpital à l'âge de 19 ans à la suite de troubles du comportement (fugue de deux jours). Aucun renseignement dans le dossier. Présentait, dans les mois qui ont suivi son entrée des troubles du comportement : bouffée d'excitation, auto-agressivité et auto-mutilation (se cognait la tête contre les murs, avait brûlé volontairement sa main sur un radiateur). Turbulent, frappait les autres malades. Cherchait à fuguer pour rentrer chez lui. Ces troubles du comportement se sont progressivement amendés, mais n'ont pas entièrement disparu. Ce malade présente, en outre, des manifestations délirantes de type paranoïde à base hallucinatoire : entendait la voix de son grand-père qui lui donnait des ordres. Présentation calme. Répond avec facilité ; visage inexpressif, vocabulaire assez étendu, mais articulation verbale très infantile.

Traitement antérieur :

Nozinan	:	75 mg
Artane 5	:	3 comprimés
Oxaflumine	:	1/2 comprimé
Largactil	:	75 mg
Halopéridol	:	XXX gouttes

Modalités du traitement par Modecate :

Le traitement par Modecate a été précédé par Moditen par voie orale à raison de 75 mg pendant 6 jours, puis 100 mg pendant 9 jours. Ce traitement a remplacé le Nozinan qui était donné jusque là, et dont l'administration a été supprimée. Le Modecate a, par la suite, été administré à raison d'une injection intra-musculaire de 4 ml tous les 15 jours.

Durée totale du traitement :

6 mois.

Traitements substitués :

Halopéridol	:	XXX gouttes
Artane 5	:	3 comprimés
Largactil	:	75 mg

Traitements associés :

Nozinan	:	75 mg
Oxaflumine	:	1/2 comprimé supprimé 5 jours après l'administration du Moditen.

Evolution sous traitement et conclusions :

Les modifications thérapeutiques effectuées chez ce malade, l'introduction du Moditen puis du Modecate n'ont entraîné aucun changement sensible de l'état mental et du comportement.

La première phase (introduction du Moditen avec suppression du Nozinan et de l'Oxaflumine) n'a été suivie d'aucune réaction particulière. Persistance du comportement calme, mais peu actif, figé, sommeil normal.

L'introduction du neuroleptique retard n'a été suivie d'aucun incident. Aucune réaction dépressive, aucune manifestation motrice secondaire n'ont été constatées dans les jours suivant immédiatement l'injection. Par ailleurs, l'état mental est resté le même : aucune activité, aucune conversation, peu de contact avec l'entourage ; isolement.

Effet global :

+

Effets secondaires :

Néant.

OBSERVATION n° 30 G.... Marguerite 62 ans

Diagnostic :

Hospitalisé en 1938 pour démence précoce, inertie psychotique, indifférence morbide, dissociation psychique, cet état semblant évoluer depuis quelques années. Séjourne à CLERMONT depuis cette époque. Persistance d'un délire à thèmes variés, en particulier la maternité.

Traitement antérieur :

Moditen retard	:	150 mg tous les 15 jours pendant 2 mois et demi, puis 200 mg tous les 15 jours pendant 4 ans
Artane 5	:	2 comprimés
Tenserlix	:	2 comprimés
Ginkor	:	4 gélules pendant 2 mois

Modalités du traitement par Modecate :

Le traitement par Modecate a été institué en substitution du Moditen Retard à raison de 200 mg tous les 15 jours pendant 10 mois, puis toutes les trois semaines.

Durée totale du traitement :

12 mois

Traitements substitués :

Moditen Retard : 200 mg

Traitements associés :

Artane 5	:	2 comprimés
Tenserlix	:	2 comprimés

Evolution sous traitement et conclusions :

La substitution au Moditen Retard n'a pas entraîné de changement notable de l'état de cette malade ; à la suite de la première injection, le comportement était calme avec des activités ménagères. La malade se croyait toujours enceinte avec attente impatiente de l'accouchement.

Au bout d'un an de traitement, l'état est toujours identique avec bon comportement sans modification d'humeur.

Au total, ce résultat est considéré comme positif, puisque on a obtenu la conservation des avantages acquis. Le traitement est actuellement poursuivi.

Effet global :

+

Effets secondaires :

Néant.

OBSERVATION n° 31 L.... Jean-François 55 ans

Diagnostic :

Entré en 1947 pour schizophrénie, inaffectivité, apathie, indifférence, semi-mutisme avec "désorientation par désintérêt de l'ambiance", troubles de l'élocution, ambivalence. Palais creux.

Traitement antérieur :

Nozinan : 120 mg
Halopéridol : LXXXX gouttes
Artane 5 : 3 comprimés

Modalités du traitement par Modecate :

Le traitement par Modecate a été précédé de Moditen oral à raison de 125 mg pendant 11 jours avec une diminution concomittente du Nozinan qui était donné à raison de 90 mg et de l'Halopéridol donné à raison de LX gouttes par jour.

Le Modecate a été injecté à la dose de 125 mg tous les 15 jours pendant 4 mois, puis à la dose de 175 mg tous les 15 jours.

Durée totale du traitement :

6 mois

Traitements substitués :

Halopéridol : XXX gouttes
Nozinan : XXX gouttes

Traitements associés :

Artane 5 : 2 comprimés
Halopéridol : LX gouttes
Nozinan : LXXXX gouttes

Evolution sous traitement et conclusions :

Le traitement par Modecate n'a pas apporté de modifications notables dans le comportement de ce malade qui s'occupe à diverses activités ménagères, conserve une soliloquie, gesticule. On a pu noter au bout de 3 mois une amélioration de l'élocution et de l'humeur avec sourire, et meilleures relations avec l'entourage.

Ce résultat est donc considéré comme positif, puisque les avantages acquis par le traitement antérieur sont conservés et peut-être même légèrement améliorés.

Ce traitement est actuellement poursuivi.

Effet global :

+

Effets secondaires :

Néant.

CHAPITRE V

ANALYSE DES RESULTATS

A - CONDITIONS METHODOLOGIQUES

I - METHODE D'OBSERVATION

Notre expérimentation a pu se dérouler dans des conditions particulièrement priviligiées puisqu'elle a porté sur un groupe de sujets dont l'état mental, les comportements, les modes de réaction nous étaient particulièrement connus, et ceci depuis une longue période. Il s'agit, pour la plupart des cas, en effet, de sujets hospitalisés depuis longtemps en raison de troubles chroniques. Le plus grand nombre d'entre eux a reçu le traitement pendant une période importante : les cas d'observations approchant ou dépassant une durée d'un an étant assez nombreux dans le groupe (plus de 40 %). Ces malades déjà connus ont été particulièrement bien suivis pendant l'administration du Modecate.

Des examens réguliers et approfondis étaient réalisés tous les dix ou quinze jours suivant les cas, les malades étaient vus d'une façon plus superficielle quotidiennement. Il a été tenu compte avec un grand soin, des notes d'observation du personnel infirmier. Pour chaque malade a été établie une fiche d'observation comprenant un rappel diagnostique, un rappel des modalités du traitement et des drogues associées, ainsi que les bilans des examens répétés et les commentaires du personnel sur le comportement et tous les incidents et accidents survenus au cours du traitement.

II - APPRECIATION DES RESULTATS

L'analyse des résultats, en ce qui concerne l'appréciation des effets, doit tenir compte des conditions particulières de notre expérimentation. En effet, tous ces malades soumis au traitement expérimental recevaient antérieurement un traitement psychotrope.

La cotation que nous avons choisie a pour but de situer les effets du traitement par le Modecate par rapport à l'équilibre obtenu avec la chimiothérapie antérieure. Notre échelle d'appréciation doit donc être comprise relativement à l'état de nos malades qui précédait l'expérimentation.

Dans cette perspective, nous avons distingué trois degrés différents :

1°) Les bons résultats (classés ++) - dans ces cas, le traitement par Modecate a entraîné une amélioration indiscutable sur l'état antérieur. Cette amélioration n'a pu être, dans certains cas, que partielle, limitée à un symptôme ou à un groupe de symptômes, mais dans tous les cas, elle était nette et stable.

2°) Le maintien sans changement de l'état observé avant l'expérimentation (cas classés +) - Dans ces cas qui concernent, pour la plupart, des malades psychotiques chroniques stabilisés à un niveau moyen d'amélioration, le traitement par Modecate a maintenu les bénéfices antérieurs sans apporter d'autres progrès.

3°) Les mauvais cas (cas classés -) - Ces résultats défavorables comprennent à la fois ceux chez lesquels le traitement a entraîné une dégradation de l'équilibre obtenu par un traitement antérieur et aussi ceux chez lesquels les réactions secondaires ont été d'une telle importance qu'elles ont entraîné l'arrêt plus ou moins rapide du traitement institué.

B - LES RESULTATS

Les effets du Modecate seront analysés dans le chapître qui va suivre.

Nous rechercherons d'abord les effets globaux du produit sur l'ensemble du groupe puis nous procèderons à une étude des résultats en fonction des différents paramètres.

I - RESULTAT GLOBAL (voir tableau I)

Ce tableau montre que l'effet global de l'expérimentation a été positif, puisqu'on observe dans 27 cas sur 31 un effet favorable, soit dans une proportion approchant les 90 %.

Les cas où le Modecate s'est montré nettement supérieur au traitement prescrit jusque là sont au nombre de dix (colonne ++).

Les cas où le Modecate a eu un effet identique aux traitements antérieurs, c'est-à-dire conservation des avantages acquis sans amélioration notable, sont au nombre de seize (colonne +).

Dans cinq observations, on a noté un effet nettement défavorable qui a entraîné l'arrêt du traitement retard. Ces cas feront l'objet d'un chapître spécial dans lequel ils seront analysés.

TABLEAU I

Effet	++	%	+	%	-	%
Nombre de cas	10	30	16	55	5	15

II - ANALYSE DETAILLEE DES RESULTATS

1°) Effet du traitement selon les syndromes nosographiques (voir tableau II)

L'étude de ce tableau montre que le traitement par Modecate a eu des résultats favorables dans les schizophrénies avec, dans dix cas, stabilisation de l'état antérieur, dans cinq cas amélioration franche, et dans trois cas, effet nettement défavorable.

Ces résultats peuvent être pris en considération en raison du nombre suffisant de cas traités. Ils apparaissent favorables, à des degrés divers, dans un fort pourcentage de cas (près de 95 %).

En ce qui concerne les délires chroniques, nous n'avons que trois cas traités, et il est bien évident que la valeur de nos résultats ne pourra être considérée comme aussi certaine que dans le groupe précédent. Remarquons toutefois que tous les cas traités ont réagi favorablement, et que dans deux cas sur trois, nos délirants ont tiré bénéfice du traitement.

En ce qui concerne la dernière catégorie, celle des troubles du comportement sur fond d'arriération mentale, nos résultats, bien que modestes, gardent toute leur valeur, car il s'agit de cas, on le sait, habituellement peu sensibles aux thérapeutiques. Dans ce groupe de dix malades, nous relevons un total de huit cas avec de bons résultats (c'est-à-dire un pourcentage de 80 %).

TABLEAU II

Nosographie	Nombre total	Total des cas favorables	+ +	+	-
Schizophrénie	18	15	5	10	3
Délires chroniques	3	3	2	1	0
Troubles du comportement sur fond d'arriération mentale	10	8	3	5	2

2°) Effets qualitatifs du traitement (voir tableau III)

Cette recherche est particulièrement intéressante pour le sujet qui nous préoccupe. Elle vise à l'appréciation de l'effet thérapeutique, non plus sur les entités nosographiques qui sont des groupements toujours plus ou moins arbitraires, mais sur des symptômes, des comportements relevés dans chacun des cas observés, indépendamment du classement nosographique. Ainsi, nous avons recherché pour chaque observation le ou les anomalies psychiques qui s'étaient montrées sensibles au traitement. Notre cotation ne comporte donc ici que les modalités positives de l'effet du Modecate. Grosso modo, les cas qui sont analysés dans la présente rubrique sont ceux qui correspondent à la très bonne amélioration du tableau I.

1. Effet antipsychotique général (contact et syndrome discordant et délire).

Cet effet est particulièrement remarquable dans l'observation n° 5 où s'observe une réduction de la fréquence et de l'intensité des bouffées d'excitation catatonique présentées à intervalle par cette malade. De la même façon, la présentation discordante, l'activité désordonnée se sont considérablement réduites dans le cas n° 16. Ce désintérêt, le contact avec le réel ont été nettement améliorés dans l'observation n° 17.

Dans l'observation n° 23, on relève une atténuation de la sthénie délirante, bien que le dispositif de base du délire reste inchangé. De même dans le cas n° 27, le contact social est amélioré, la malade devient moins indifférente.

Enfin, les troubles massifs du contact notés dans l'observation n° 31 ont été légèrement amendés.

TABLEAU III

Caractéristiques de l'effet thérapeutique	Nombre de cas	Numéros des observations
I - Antipsychotique général - action sur le délire - action sur le contact et le syndrome discordant	6	23 5, 16, 17, 27, 31
II - Désinhibiteur	5	5, 14, 17, 23, 27
III - Sédatif	3	16, 17 20
IV - Humeur	5	16, 17, 18, 23, 31
V - Sociabilité, comportement	8	3, 11, 14, 16 18, 23, 27, 31

2. Effet désinhibiteur

L'effet désinhibiteur peut être compris selon différentes modalités. Dans le cas n° 5, il s'agit de la levée de l'inhibition d'un syndrome catatonique périodique qui s'accompagnait de blocage moteur et de mutisme. La désinhibition peut être aussi une facilitation des activités et des conduitesqui se traduit par une meilleure adaptation pragmatique. Ce résultat a été observé dans le cas n° 14. Un effet analogue se retrouve dans le cas n° 17 avec ici, une amélioration des relations sociales. Dans le cas n° 23, la désinhibition se traduit par une reprise d'activité, mais aussi par une réactivation délirante temporaire. Dans le cas n° 27, on observe un effet désinhibiteur qui se traduit par une facilitation de l'activité, une amélioration de l'intérêt et des contacts. Parfois, la désinhibition dépasse un effet utile, c'est malheureusement le cas de l'observation n° 12 où l'on observe une réactivation de l'activité délirante accompagnée d'une augmentation des récriminations, de l'agressivité et de l'anxiété. Ces troubles ont entraîné une suspension du traitement.

3. Effet sédatif

L'effet sédatif est particulièrement net dans trois observations. On le relève dans un cas de grande excitation désordonnée chez une schizophrène (cas n° 16), dans des manifestations d'anxiété et d'excitation chez une malade présentant une psychose hallucinatoire chronique (cas n° 17). Un cas de schizophrénie avec comportement de grande excitation discordante (cas n° 20) est également nettement amélioré dans le cours du traitement.

4. Effet sur l'humeur

Les rubriques précédentes permettent de comprendre comment l'humeur est normalisée dans l'observation n° 16. Cette amélioration s'intègre dans la modification d'ensemble observée dans ce cas. Dans le cas n° 17, l'humeur de la malade psychotique chronique est améliorée dans le sens d'une légère euphorie. Enfin, dans le cas n° 18, (bouffée anxieuse chez un débile), l'humeur apparaît nettement anxieuse. L'amélioration de l'humeur est également relevée dans le cas n° 23. On observe ici un sentiment de mieux être, un état plus euphorique.

Enfin, l'anxiété est moins intense dans le cas n° 31.

5. Effet sur le comportement et la sociabilité

Les troubles des conduites et des relations sociables semblent avoir été particulièrement sensibles à l'effet thérapeutique du Modecate.

Dans un cas de schizophrénie (observation n° 3), les contacts sociaux sont notablement facilités sous l'influence du traitement. De la même façon, un autre malade schizophrène de longue évolution (cas n° 11) a été nettement amélioré sur le plan de la sociabilité. L'activité et les tendances coopératives sont nettement meilleures sous l'effet du traitement dans le cas n° 14 (schizophrénie sur fond d'arriération intellectuelle). Dans l'observation n° 16, l'amélioration de la sociabilité fait partie de l'amélioration de l'ensemble du syndrome. Dans le cas n° 18, la réduction de l'anxiété conduit à un meilleur comportement dans les conduites sociales. Dans le cas n° 23, c'est sans doute la réduction de la sthénie délirante qui a entraîné une amélioration des possibilités relationnelles.

De la même façon, c'est la réduction du repli autistique qui est à l'origine d'une meilleure sociabilité dans l'observation n° 27. Enfin, l'amélioration du syndrome anxieux permet au malade, grand schizophrène de l'observation n° 31, d'établir de meilleures relations avec son entourage.

3°) Effet selon la fréquence des injections (voir tableau IV)

L'effet du Décanoate de Fluphénazine, selon la fréquence des injections, a été analysé dans le tableau n° IV. L'interprétation de ce tableau est difficile car, en raison de nécessités cliniques, il n'a pas été possible de faire des groupes numériquement voisins pour les quatre durées d'intervalle de dix jours, quinze jours, trois semaines et un mois. C'est le groupe des cas où l'intervalle des injections est de quinze jours qui est numériquement le plus important (22 cas). Pour ces malades, soixante-cinq pour cent ont été stabilisés dans leur état antérieur, mais quatre sur vingt-deux (soit 15 %) ont été améliorés, et le même nombre de quatre sur vingt-deux ont été aggravés. Pour les autres groupes d'intervalle, le nombre des malades est identique mais trop faible pour pouvoir tirer des conclusions. Remarquons cependant que tous les cas des groupes de dix jours et trois semaines ont été positifs, et que le seul échec observé dans le groupe se situe où l'intervalle était de un mois.

TABLEAU IV

Durée	Total	+ +	+	-
10 jours	3	2	1	0
15 jours	22	4	14	4
3 semaines	3	3	0	0
1 mois	3	1	1	1

4°) Effet selon la dose administrée (voir tableau V)

Signalons tout d'abord dans ce chapître que dans un certain nombre de cas, la posologie initiale a varié dans d'assez notables proportions au cours de l'expérimentation.

La dose qui a été retenue pour la rédaction de ce tableau a été celle qui a été donnée pendant la période la plus longue.

L'analyse de ce tableau ne permet pas de tirer des conclusions certaines sur l'effet de l'importance de la posologie du neuroleptique retard sur le résultat.

Pour des doses comprises entre 100 et 125 mg, on obtient un total de douze succès ou stabilisations sur treize cas

traités (un seul échec).

Pour des doses comprises entre 125 et 200 mg, on obtient de bons résultats et stabilisations dans dix-huit cas sur vingt-et-un.

Enfin, à 250 mg, trois bons et moyens résultats et un échec.

On pourrait avoir ainsi l'impression que les mauvais résultats sont plus fréquemment observés quand augmente la dose du produit injecté.

En fait, il faut bien entendu se rappeler que les plus fortes doses ont été données aux cas les plus graves, donc à ceux dont le traitement avait davantage de chances de ne pas être un succès.

TABLEAU V

Doses en ml	Doses en mg	Total	+ +	+	-
4	100	6	1	4	1
5	125	7	4	3	0
6	150	5	1	4	0
8	200	9	2	4	3
10	225	4	2	1	1

5°) Effets du Décanoate comparativement aux effets de l'Oenanthate de Fluphénazine

Notre expérimentation nous a permis d'étudier les effets obtenus par le Décanoate chez six malades qui recevaient auparavant de l'Oenanthate de Fluphénazine. Il s'agit des observations n° 1, 5, 9, 20, 21, 30 que nous allons envisager cas par cas, en notant tout d'abord que l'effet global est faiblement positif puisqu'on observe une amélioration franche dans un cas, et un maintien des avantages acquis par le traitement antérieur, c'est-à-dire par l'Oenanthate de Fluphénazine dans cinq cas.

L'observation n° 1 concerne une schizophrénie évoluant

depuis vingt ans ayant bénéficié de toutes les thérapeutiques antipsychotiques existantes (thérapeutiques biologiques et de choc), traitements qui n'avaient apporté qu'une très relative stabilisation avant le bénéfice de la Chlorpromazine à laquelle on avait substitué la Fluphénazine, puis le traitement retard par Oenanthate pendant quatre ans. Au bout de neuf mois d'injections bimensuelles de Modecate, on n'a pas observé de changement notable de l'état de cette malade qui conservait un bon comportement et des activités quotidiennes au sein du pavillon, sans amendement remarquable de l'athymhormie et du ralentissement psychomoteur. Au bout de cinq mois de traitement par Modecate, on a pu diminuer la dose de 6 à 5 ml, c'est là le seul bénéfice réel ; encore semble-t-il bien léger.

L'observation n° 5 est celle d'une schizophrénie ancienne, hébéphréno-catatonique stabilisée par l'Oenanthate de Fluphénazine depuis de nombreux mois avec toutefois la survenue de loin en loin d'épisodes catatoniques et mutiques. L'institution du traitement par Décanoate a entraîné une nette diminution dans leur fréquence et leur intensité des épisodes catatoniques, ainsi qu'une possibilité d'allongement de l'intervalle entre les injections (passé de 10 à 15 jours), ce qui nous fait considérer cette observation comme témoignant d'un effet très nettement positif avec amélioration significative des avantages acquis par l'Oenanthate.

L'observation n° 9 est celle d'une schizophrénie hébéphréno-catatonique d'évolution ancienne et démentielle. Le Modecate a été institué à la même dose que le Moditen oral, avec le même intervalle d'injections pendant six mois et demi. Aucune modification n'a pu être enregistrée au cours de l'expérimentation. Toutefois, le Modecate est poursuivi.

L'observation n° 21 est celle d'une arriération intellectuelle marquée avec troubles du caractère et du comportement, hospitalisée depuis l'âge de 15 ans (c'est-à-dire depuis 12 ans au moment du début de notre expérimentation). L'Oenanthate était administré depuis deux ans et demi au début du traitement par Décanoate, et on n'a pu observer de différence notable entre les effets respectifs des deux sels au cours des onze mois de traitement expérimental. Remarquons l'état de "manque" observé chez cette malade quelques jours avant la date de l'injection : il a été nécessaire de ramener l'intervalle, un temps élargi, à sa durée initiale en raison de la survenue des troubles du caractère dans la période précédant l'injection.

L'observation n° 20 met en scène une schizophrène de 40 ans ayant d'importants troubles du caractère et du comportement souffrant d'un diabète grave depuis l'âge de 7 ans. Elle recevait une injection de 4 ml d'Oenanthate tous les quinze jours depuis deux ans avant l'institution du Décanoate On n'a pas mis en évidence de différence notable entre les effets de l'Oenanthate et du Décanoate chez cette malade. Les

états d'excitation intermittents ont été stabilisés approximativement de la même manière par les deux sels. De plus, le traitement associé a du être sensiblement modifié. Un effet original a été enregistré avec le Décanoate : l'espacement des comas diabétiques dont souffrait à intervalles rapprochés cette malade après une tentative d'équilibre en milieu hautement spécialisé.

L'observation n° 30 est celle d'une schizophrène de 62 ans dont l'affection évolue depuis plus de trente ans, ayant passé vingt-sept ans en milieu hospitalier avec persistance d'un délire polymorphe malgré toutes les thérapeutiques dont elle a bénéficié. L'Oenanthate était administré pendant plus de quatre ans lors de l'institution du Décanoate qui était injecté depuis un an au moment du bilan de l'expérimentation. Ici encore, on observe un maintien de l'acquis par l'Oenanthate sans changement notable tant sur le plan du comportement que sur le délire enkysté.

6°) Etude des cas négatifs

Les résultats négatifs sont au nombre de cinq. Chez ces cinq malades, la stabilisation relative qui avait été obtenue par le traitement antérieur à l'expérimentation ne s'est pas maintenue pendant celle-ci. On a assisté à une dégradation de l'état mental. Cette dégradation est devenue évidente en quelques mois dans la plupart des cas et un arrêt du traitement expérimental s'est avéré nécessaire. Remarquons que parmi ces cinq échecs (cas n° 12, 13, 15 et 19), quatre cas concernent des schizophrénies de longue évolution ou d'évolution démentielle. Un cas seulement (n° 26) est celui d'un débile profond présentant de grands troubles du comportement. Remarquons également que sur les cinq cas classés comme échecs, la substitution du traitement retard s'est faite dans quatre cas sur le Moditen oral. Il s'agissait donc de malades jusque là bien ou relativement mieux équilibrés avec la Fluphénazine par voie orale chez lesquels le passage à la forme retard a été suivi d'une aggravation.

7°) Réactions secondaires

Elles ont été assez discrètes dans l'ensemble. Elles peuvent être rangées sous deux rubriques principales :

- Les complications psychiatriques sont surtout de type dépressif. La somnolence a été observée dans trois cas (cas n° 15, 18 et 19). Des réactions asthéniques (fatigabilité, ralentissement) sont notées dans l'observation n° 15. Un état de subconfusion avec obnubilation, désorientation paraissant directement lié aux injections retard est observé dans les cas n° 8.

Deux cas de réactivation délirante doivent être signalés. Le premier a pris l'aspect d'une forte activation désinhibitrice déclenchée par des facteurs exogènes (mais cet épisode

fut de durée très brève et le résultat général fut excellent dans ce cas (n° 23).

Dans le cas n° 12 au contraire, l'effet de contrôle sur le délire qui avait été obtenu antérieurement ne s'est pas maintenu sous l'effet du Modecate et le délire fut nettement aggravé.

- Les complications neurologiques : elles furent extrêmement discrètes : pas de manifestations toniques ou motrices, seul un tremblement a été noté dans deux cas. Mais il faut observer que dans ces cas, le tremblement n'a été qu'aggravé ; il préexistait déjà au traitement expérimental.

C - COMMENTAIRES DES RESULTATS

Les données présentées dans le chapître précédent indiquent que l'étude qui a été conduite avec le Modecate a apporté des résultats positifs, les effets du médicament ont permis non seulement le maintien d'un certain niveau de stabilisation obtenu antérieurement, mais encore dans un pourcentage appréciable de cas, une amélioration significative par rapport à la situation précédente. Cet effet a été particulièrement mis en évidence dans la catégorie des schizophrènes, groupe qui est le plus représenté dans notre expérimentation. Ces résultats méritent d'être d'autant plus soulignés qu'il s'agissait de formes graves, anciennes, ayant déjà fait l'objet de nombreuses tentatives thérapeutiques. L'effet favorable peut être expliqué, comme nous l'avons montré dans une analyse qualitative, par l'action antipsychotique générale, c'est-à-dire celle qui se situe vis-à-vis du délire et du syndrome discordant. Un autre effet positif doit également être mentionné en raison de sa fréquence, c'est celui qui est obtenu dans les troubles de la sociabilité et du comportement. Il explique les bons effets observés dans la catégorie difficile des troubles du comportement sur fond d'arriération intellectuelle.

Nous avons pu, dans quelques cas, faire une étude comparative entre les effets du Décanoate et ceux de l'Oenanthate de Fluphénazine. Cette étude ne peut pas avoir de valeur très démonstrative en raison du petit nombre de cas que nous avons réussi à rassembler. Elle semble indiquer, cependant, une certaine supériorité pour le Modecate. Mais, la différence la plus remarquable qui existe entre les deux produits à action retard, semble être très favorable au Modecate dans le domaine de la survenue des réactions secondaires. En effet, on peut observer avec l'Oenanthate des effets secondaires prenant le type de véritables réactions dépressives avec inhibition très marquée, passivité, asthénie extrême et somnolence. Ces réactions s'observent la plupart du temps dans les jours qui succèdent aux injections du médicament. Elles sont

bénignes, elles évoluent spontanément vers une réduction complète, mais leur présence rend singulièrement difficile l'utilisation de l'Oenanthate dans les conditions de traitement ambulatoire. Notons cependant que ces crises dépressives observées avec l'Oenanthate sont relativement rares, et qu'elles se reproduisent généralement sur un mode identique chez les mêmes sujets, et qu'elles sont donc prévisibles. Il n'en reste pas moins vrai que leur survenue rend plus malaisé le maniement du médicament retard. Avec le Modecate au contraire, sur les 31 cas que nous avons suivis régulièrement nous n'avons trouvé qu'un seul cas où apparaissaient, après l'injection, des réactions asthéniques qui n'avaient d'ailleurs aucun caractère de gravité, dans quelques autres cas des effets de somnolence, mais jamais de crises dépressives sérieuses.

Induisant des effets thérapeutiques de bonne qualité, régulier et dépourvu presque complètement de réactions secondaires, le Modecate apparaît donc comme un produit retard particulièrement maniable. Il est des cas, cependant, qui n'apparaissent pas accessibles à l'action de ce médicament retard. Dans ces cas, les critères de sélection (concernant l'âge, les caractères nosographiques, la durée d'évolution), ne semblent pas fondamentalement différents de ceux pour lesquels l'action du médicament s'avère favorable ; il est donc difficile de rendre compte à partir des seules données cliniques des différences d'effets observés selon les cas étudiés.

On peut admettre, pour expliquer ces échecs, plusieurs hypothèses ; dans un certain nombre de cas, il est possible que, pour des raisons de résorption locale (élimination trop rapide du produit par exemple), les qualités retard n'apparaissent pas. Cet échec tenant aux conditions locales rendrait également compte des réactions dépressives parfois observées après l'injection du produit. L'absence d'effet peut également être expliquée par d'autres raisons tenant à la faible activité de la Fluphénazine dans le métabolisme du produit au niveau des structures centrales du système nerveux. Il est dans tous les cas intéressant de se demander comment une injection intramusculaire, comportant une posologie qui est de dix à douze fois inférieure à la dose donnée quotidiennement pendant la même période de temps, peut aboutir à des effets thérapeutiques semblables. Une première explication pourrait être que les doses de neuroleptiques que nous donnons habituellement sont très supérieures à celles qui seraient nécessaires pour obtenir un effet positif. L'expérience quotidienne semble suffir à démentir cette première explication. Un autre mécanisme semble pouvoir être accepté avec plus de crédibilité. Le produit retard est administré par voie injectable ; or, nous savons qu'en ce qui concerne les Phénothiazines, il existe des différences d'effets considérables entre le produit injecté et le produit pris oralement. L'utilisation du neuro-

leptique par voie injectable ne traduit pas comme certains semblent le penser, les phantasmes sadiques inconscients du chimiothérapeute, mais sa connaissance, dans la réalité d'une action particulière du produit introduit par voie parentérale. Il est bien connu, depuis le début de la pratique des cures neuroleptiques, qu'après une cure injectable, le passage à la voie orale nécessite, pour rester dans le même niveau d'effet thérapeutique, une augmentation très sensible et bien souvent un doublement des doses. Resterait à préciser la réalité de l'action retard elle-même. Nos résultats cliniques semblent la confirmer ; il n'est d'ailleurs guère possible, dans ce domaine, de prévoir d'autres vérifications que celles effectuées en laboratoire (études pharmacodynamiques, biochimiques). Les belles expériences de Ebert et Hess, qui ont étudié en 1965 la distribution et le métabolisme de l'Oenanthate de Fluphénazine, la Fluphénazine étant marquée au carbone 14, chez le rat (dose toxique 30 mg/kg) constituent une argumentation très décisive de la réalité de l'action retard. Bien qu'elles aient été conduites, avec l'Oenanthate, on peut admettre pour le Modecate un mécanisme analogue.

Notre travail apparaîtra peut-être moins intéressant que d'autres pour un observateur superficiel qui se montrerait d'avantage intéressé par les applications des méthodes retard en chimiothérapie psychiatrique ambulatoire. Sans rappeler que les études qui ont été faites dans ce domaine sont extrêmement nombreuses, nous voudrions souligner que la notre qui a porté sur de longues tranches de temps s'est déroulée dans un cadre hospitalier sous le regard constamment attentif des thérapeutes et que la valeur des résultats ne peut qu'être affirmée par ces conditions d'observations rigoureuses.

CONCLUSION

1 - Notre travail a eu pour but, l'étude en milieu hospitalier d'un neuroleptique retard : le Décanoate de Fluphénazine dérivé estérifié trifluorométhylé et pipéraziné de la Phénothiazine.

2 - Cette étude s'est faite dans un groupe de 31 malades comprenant des schizophrènes, des délirants et des sujets défectologiques présentant des troubles du comportement.

3 - Le produit a été donné à des intervalles variables le plus souvent tous les 15 jours ; le temps d'observation ayant porté sur des périodes de 3 à 20 mois, à des doses de 100 à 400 mg le plus souvent 150 mg.

4 - Les résultats globaux montrent un effet positif dans près de 90% des cas, les schizophrénies semblent améliorées dans une notable proportion de cas. Le Modécate apporte dans 30% des cas un effet supérieur au traitement précédemment appliqué.

5 - Les effets qualitatifs les plus fréquemment observés ont été :

- . Un effet antipsychotique général remarquable au niveau du contact et du syndrome discordant,
- . Un effet désinhibiteur
- . Un effet sédatif
- . Un effet normalisant sur la thymie
- . Et surtout, un effet très net sur le comportement et la sociabilité.

6 - Une analyse comparative avec l'Oenanthate de Fluphénazine, montre une légère supériorité du Décanoate.

7 - Les effets secondaires ont été très peu marqués (des réactions d'asthénie et de somnolence observés dans quelques cas seulement.

8 - Les effets originaux du Modécate sont analysés. Son efficacité et sa tolérance apparaissent supérieures à ceux d'autres médicaments retard.

I - ACHALLE M.

Approche d'une étude de l'utilisation du Moditen Retard (Oénanthate de Fluphénazine) et du Modécate (Décanoate de Fluphénazine) par une équipe de secteur.
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, 70ème session - TUNIS, Août-Septembre 1972.

2 - BARTE M.

Réflexions à propos de la médication périodique en Psychiatrie (Neuroleptique retard ou à action prolongée)
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, 70ème session - TUNIS, Août-Septembre 1972.

3 - BOISSIER J.R., TILLEMENT J.P.

Comment prolonger les effets d'un médicament ?
Thérapie 1973, 28, pp. 427-432.

4 - BOISSIER J.R., SIMON P., LWOFF J.M.

Etude pharmacologique d'un neuroleptique à action prolongée : l'Oenanthate de Fluphénazine
12 Août 1965.

5 - BOISSIER J.R.

Etude du Décanoate de Fluphénazine.
1968.

6 - BONVALET M., BONVALET P., DECOURT P.,

Le Décanoate de Fluphénazine
Information Psychiatrique, vol. 49, n°5, Mai 1973, pp. 499-501.

7 - BONVALET M., BONVALET P., DECOURT P.

Essai d'analyse du retentissement psychodynamique et institutionnel relatif à l'introduction d'une substance psychotrope à effet prolongé.
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, 71ème session - MONACO, 2-7 Juillet 1973.

8 - BORENSTEIN P., DUMAINE A.,(Mme) et CUJO PH.

Effets cliniques et biologiques du Décanoate de Fluphénazine. A propos de 35 observations.
Annales Médico-Psychologiques. T. 2. Juillet 1970. n°2. pp. 267-273.

9 - BORENSTEIN P., CUJO PH., DUMAINE A. (Mme)

Effets électro-encéphalographiques du Décanoate de Fluphénazine.
Annales Médico-Psychologiques T.2, n°2, Juillet 1970, pp. 273-275

IO - CHARRIOT G., et RESCHE RIGON P.

L'intérêt d'un neuroleptique retard "le Modécate" dans le cadre d'un service de prise en charge, à rotation rapide.
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, 7Ième session - MONACO, 2-7 Juillet 1973.

II - CHEDRU G., (Mme), HENNE S. (Mme), LE RENARD Ch. (Mme) et HENNE M.

Nouvelles extensions des Indications des neuroleptiques retard
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, 70ème session - TUNIS, Août-Septembre 1972.

12 - CLERC G., et AUDOUX G.

Réflexions sur l'utilisation d'un nouveau neuroleptique à action prolongée (le Décanoate de Fluphénazine).
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, 70ème session - TUNIS, Août-Septembre 1972.

13 - DACHARY J.M., BACHTOUBJI F., LEHAUT J., et RIGALLEAU

L'Oenanthate et le Décanoate de Fluphénazine dans les psychoses chroniques.
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, 70ème session - TUNIS, Août-Septembre 1972.

14 - EBERT A.G., HESS S.M.

The distribution and métabolism of Fluphenazine Enanthate
The Squibb Institute for Medical Research, New Brunswick, New Jersey, January 27, 1965.

15 - FOUKS L., HOUSSAIT, FLAMEN, FLAMEN Mme, GILBERT Mme, et FERRAGU Mme.

Les Neuroleptiques Retard (à propos d'une nouvelle présentation : le Décanoate de Fluphénazine).
Société Moreau de Tours, 26 Octobre 1969.

16 - FOUKS L., PERIVIER, FROGE, HOUSSAIT et MATHIS.

Considérations sur les Neuroleptiques retard.
International Collegium of Neuro-Psychopharmacology, PRAGUE, 11-15, Août 1970.

17 - FOUKS L., PERIVIER Ed., et FROGE E.

Indications et mode d'emploi des Neuroleptiques Retard.
Journal de Médecine de Poitiers, n°3, Juillet-Septembre 1970, pp. 143-145.

18 - FOUKS L., HOUSSAIT, MATHIS et FROGE.

Notes sur le Décanoate de Fluphénazine.
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, 68ème session, MILAN, 7-12 Septembre 1970. Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, 70ème session, Août-Septembre 1972.

19 - GAYRAL L., ESCANDE M., et FOURNIE H. (Mme)

Nouvelle méthode de Chimiothérapie en psychiatrie : les neuroleptiques à effet prolongé.
L'information Médicale, vol. XXIII, n°14, 1er Juin 1971.

20 - GINESTET D. et PERON-MAGNAN P.,

Les Neuroleptiques à durée d'action prolongée (Neuroleptiques retard)
Rev. Praticien, 1972, tome 22, n° 12, (21 Avril 1972) pp. 1941-1953.

21 - GINESTET D., PERON-MAGNAN P., DORDAIN G., FERMANIAN J., ROUQUES C., et SIMON P.

Quelques problèmes pratiques et théoriques soulevés par la méthodologie des essais cliniques des neuroleptiques à longue durée d'action chez l'homme.
Thérapie, 1973, 28, pp. 501-510.

22 - HOUSSAIT, FROGE, FOUKS, DEVILLE (Mme) et FERRAGU (Mme)

Intérêt des neuroleptiques retard - Indications respectives.
5ème Congrès Mondial de Psychiatrie de MEXICO, 28 Novembre - 4 Décembre 1971.

23 - JOSSE G. et MOUTON J.L.

Utilisation du Modécate retard dans un service d'H. P. et son secteur.
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, 70ème session - TUNIS, Août-Septembre 1972.

24 - LAMBERT P.A., MARCOU G., BOUCHARDY M. et GRADEL F.

Etude clinique du Décanoate de Fluphénazine. A propos de 102 cas.
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, 67ème session, BRUXELLES, 8-13 Septembre 1969.

25 - LAMBERT P.A.

Neuroleptiques à action prolongée.
Actualité de Thérapeutique Psychiatrique, troisième série, Masson et Cie éd. pp. 135-137 (1972) II.

26 - LAMBERT P.A. et GUYOTAT J.

Neuroleptiques à action prolongée.
Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 1972, n° 53.

27 - LEMPERIERE Th., FELINE A., GUTMAN A.,

Les Associations thérapeutiques au cours des traitements par Neuroleptique retard.
Colloque International sur les neuroleptiques à action prolongée - TUNIS, 26 Août 1972.

28 - MERCIER J.

Rapport expérimental toxicologique concernant le produit tri fluméthazine Hydrochloridre (Fluphénazine Squibb)
Laboratoire de Pharmacologie, faculté mixte de Médecine Générale et coloniale et de Pharmacie de Marseille.

29 - OULES M.J.

Premiers résultats obtenus avec le Décanoate de Fluphénazine (Modécate)
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, 70ème session - TUNIS, Août-Septembre 1972.

30 - PAGOT M.R.

Notes sur l'utilisation de Décanoate de Fluphénazine en milieu hospitalier et extra-hospitalier.
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, 70ème session - TUNIS, Août-Septembre 1972.

31 - PARTOUCHE L. (Mme) et BLANDIN J.

Note sur l'utilisation d'un neuroleptique retard (Décanoate de Fluphénazine) dans le traitement de certaines psychoses chroniques.
Société de neuro-psychiatrie de Clermont-Ferrand, séance du 27 Mai 1972.

32 - PELLET J., GUYOTAT J., MARIE-CARDINE M., DUBOR P., FAVRE-TISSOT M., CARON F. et COTTRAUX J.

Expérience comparée des neuroleptiques retard en thérapeutique psychiatrique
Journal de Médecine de Lyon, 1972, n° 1227, pp. 591-598

33 - PERIVIER

Les indications particulières des différentes formes de la Fluphénazine.
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, 69ème session, CAEN, 5-IO Juillet 1971.

34 - PUECH J., ROBIN Ch., BONNAFOUS J.P., PREVOST J.,

Problèmes de l'expérience thérapeutique, les difficultés d'appréciation de la valeur objective d'un médicament. Encéphale n° 51964, pp. 627-641.

35 - RAINAUT J. et OLLO Y.

Comparaison entre le Décanoate et l'Oenanthate de Fluphénazine chez des malades de longue évolution.
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, 70ème session, TUNIS, Août-Septembre 1972.

36 - RICHOU M.H.

Intérêt d'un nouveau neuroleptique retard dans le cadre d'une psychiatrie de secteur.
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, 70ème session, TUNIS, Août-Septembre 1972.

37 - ROPERT R., ROPERT M., (Mme) et SACLE B.

Résultat d'une enquête sur l'utilisation des neuroleptiques retard en France, en milieu intra et extra hospitalier.
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, 70ème session, TUNIS, Août-Septembre 1972.

38 - SCHREIBER E.C., GROZIER M.L.

Les études métaboliques des psychotropes à action prolongée.
Thérapie 1973, 28,pp. 451-458.

39 - VILLENEUVE A., et SIMON P.

Les neuroleptiques à action prolongée.
Le journal de Thérapeutique 1971, 2, 2, pp. 3-16

40 - VOLMAT R., COURT P., ALLERS G., VITTOURIS N.,

Le Modécate (ou Décanoate de Fluphénazine). Son intérêt dans les affections psychiatriques chroniques.
Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française, 70ème session, TUNIS, Août-Septembre 1972.

41 - WILKIN M.O., SALES M.

Résultats de l'utilisation du Décanoate de Fluphénazine dans deux services psychiatriques hospitaliers.
"PSYCHOLOGIE MEDICALE", 1974, Tome 6, pages 775 à 787.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION .. .. p 1

CHAPITRE I : LA FLUPHENAZINE .. .. p 5

A - Propriétés chimiques .. .. p 7

B - Propriétés physiques .. .. p 8

C - Propriétés pharmacologiques .. .. p 8

1/ - Etude toxicologique .. .. p 8

2/ - Etude pharmacodynamique et psycho-pharmacologique .. .. p 8

D - Indications - Posologie - Modes d'administration .. .. p 9

E - Effets secondaires .. .. p 10

1/ - Effets neurologiques et neuro-végétatifs .. .. p 10

2/ - Troubles neuro-végétatifs .. .. p 11

3/ - Troubles psychiques .. .. p 11

4/ - Troubles cardio-vasculaires .. .. p 11

5/ - Troubles digestifs .. .. p 11

6/ - Troubles métaboliques et endocriniens .. .. p 11

7/ - Troubles cutanés .. .. p 11

CHAPITRE II : LE DECANOATE DE FLUPHENAZINE .. .. p 13

A - Propriétés chimiques .. .. p 15

B - Propriétés physiques .. .. p 16

C - Propriétés pharmacologiques .. .. p 16

1/ - Etude toxicologique .. .. p 16

2/ - Etude psychopharmacologique .. .. p 16

D - Problèmes particuliers du métabolisme des neuroleptiques retard .. .. p 17

1/ - Durée d'action .. .. p 19

2/ - Différence de dose efficace entre le neuroleptique standard et sa forme retard .. .. p 19

3/ - Période de latence et effets secondaires précoces .. .. p 20

E - Revue des principaux résultats cliniques publiés .. .. p 21

a) modalités du traitement .. .. p 21

b) indications .. .. p 21

c) contre indications .. .. p 22

d) effets secondaires .. .. p 22

e) effets biologiques .. .. p 22

f) effets électro-encéphalographiques .. p 23

g) contexte psychologique du traitement retard .. .. p 23

CHAPITRE III : METHODOLOGIE EXPERIMENTALE .. .. p 25

I - Les malades du groupe .. .. p 27

II - Modalités du traitement .. .. p 28

1/ - Présentation .. .. p 28

2/ - Posologie .. .. p 28

3/ - Fréquence des injections .. .. p 28

4/ - Médications associées .. .. p 28

CHAPITRE IV : LES OBSERVATIONS .. .. p 31

CHAPITRE V : ANALYSE DES RESULTATS .. .. p 83

A - Conditions méthodologiques .. .. p 85

I - Méthode d'observation .. .. p 85

II - Appréciation des résultats .. .. p 86

B - Les résultats .. .. p 86

I - Résultat global .. .. p 86

II - Analyse détaillée des résultats .. ... p 87

1/ - Effets du traitement selon les syndromes nosographiques .. .. p 87

2/ - Effets qualitatifs du traitement ... p 88

3/ - Effets selon les fréquence des injections .. .. p 91

4/ - Effets selon la dose administrée . . p 91

5/ - Effets du Décanoate comparativement aux effets de l'Oenanthate de Fluphénazine .. .. p 92

6/ - Etude des cas négatifs .. .. p 94

7/ - Réactions secondaires .. .. p 94

C - Commentaires des résultats .. .. p 95

CONCLUSION .. .. p 99

BIBLIOGRAPHIE .. .. p 103

TABLE DES MATIERES .. .. p 111

Vu le Président de thèse
J. CAMBIER

Vu le Doyen
J. BAUMANN

VU et PERMIS D'IMPRIMER
Le recteur de l'Académie de PARIS